(Aus der Kinderklinik der Universität Basel
[Vorsteher: Prof. Dr. E. Freudenberg].)

Über sogenannte vitaminresistente Rachitis

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Marlies Lüssy
von Basel

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. E. Freudenberg.

Tag der Promotion: 9. November 1945.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Sonderdruck aus «Annales Pædiatrici» Vol. 166, Nr. 1 (1946).

I. Einleitung.

Unter den Fällen von Rachitis, die gegen Vitamin-D-Therapie resistent sind, gibt es solche, die mit andern Organerkrankungen kompliziert und zum Teil deren Folge sind. Das trifft zu für die verschiedenen Formen der renalen Rachitis, für die Rachitis bei Leberstörungen und bei Zoeliakie sowie für die Fälle von Cystindiathese und von Rachitis mit begleitendem Diabetes. Diese Formen werden hier nicht erörtert. Es sollen Fälle besprochen werden ohne andere Organerkrankungen. Man könnte sie *primär vitaminresistent* nennen. In der Literatur sind nur einzelne solche Fälle beschrieben worden. Diese betreffen meist das spätere Kindesalter, teils als perennierende Rachitis, teils als Rachitis tarda. Sie zeigen typische rachitische Veränderungen am Skelettsystem, oft starke Deformierungen, und sind in der Mehrzahl durch ausgesprochene Hypophosphataemie gekennzeichnet. Die Calciumwerte im Serum weisen kein konstantes Verhalten auf. Man findet normale, seltener erhöhte oder erniedrigte Werte.

Es wurden verschiedene Wege eingeschlagen, in der Absicht, diese Rachitisformen therapeutisch zu beeinflussen. Gegenüber den üblichen Vitamindosen verhalten sie sich refraktär. Das erklärt, warum es früher nur höchst selten möglich war, solche Fälle zu heilen.

Seit man jedoch begonnen hat, sehr hohe Vitamindosen zu verwenden, sei es als Stoßtherapie oder in Form von fortgesetzter Applikation enormer Vitaminmengen, wie es von amerikanischen Autoren empfohlen wird, sind verschiedene Fälle beschrieben worden, bei denen es gelungen ist, eine Heilung herbeizuführen.

Im folgenden werden mehrere Fälle aus der Literatur angeführt, ihr Verhalten bei den verschiedenen Behandlungsweisen

geschildert und auf die Stellungnahme der Autoren zur Aetiologie der D-Resistenz eingegangen.

2. *Bericht über die Literatur.*

1. *Bornscheuer* (1) beschreibt den Fall eines zwölfjährigen Mädchens mit seit dem Kleinkindesalter perennierender Rachitis.

Als das Kind mit 2½ Jahren gehen lernte, wurden die Beine krumm. Bei der Klinikaufnahme waren auch Deformitäten an Thorax, Becken und Wirbelsäule vorhanden, ein Zurückbleiben im Längenwachstum, sowie Zeichen von florider Rachitis am Skelettsystem.

Röntgenbefund: Knochen kalkarm. An Radius- und Ulnaepiphyse becherförmige, ausgefranste Konturen.

Serumwerte: P 3,1 mg%, Ca 12,4 mg%.

Therapie: Zunächst Sonnenbestrahlung und Vigantol. (4 Wochen lang 2mal 20 Tr. tägl., dann 4 Wochen lang 4 Dragées tägl.)

Es erfolgte keinerlei röntgenologische oder blutchemische Besserung.

Dann wurde statt der gewöhnlichen Kost mit leichtem Säureüberschuß drei Wochen lang eine *basenreiche Diät* und *8 g Calcium Sandoz* täglich gegeben. (Im ganzen 72,20 Milliäquivalente Basenüberschuß in der Nahrung.)

Daraufhin stieg der Phosphorspiegel auf 3,7 mg%, es kam zu verbesserter Calcium- und Phosphorbilanz bei relativ vermehrter Ausscheidung im Urin, zu erhöhter Alkalireserve und sinkender Säureausscheidung im Urin.

Röntgenologisch zeigte sich eine fortschreitende Besserung.

Bei fortwährender Kost mit hohem Basenüberschuß plus 1 Löffel Vitonalemulsion täglich (standardisiertes Lebertrankonzentrat) verschwanden die vorher vorhanden gewesenen Schmerzen, es stellte sich ein besseres Längenwachstum ein, und nach einem halben Jahr war am Skelett nur noch eine gewisse Osteoporose, aber keine eigentlich rachitischen Veränderungen mehr sichtbar.

Bornscheuer betrachtet in diesem Fall die Störung im Säuren-Basen-Gleichgewicht im Sinne einer Acidose als einen Hauptfaktor beim Zustandekommen der Rachitis. Diese Annahme wird gestützt durch die Tatsache, daß die Krankheit prompt zur Ausheilung kam, nachdem die Stoffwechselstörung reguliert war.

Es ist aber darauf hinzuweisen, daß auch Calcium zur Anwendung kam.

2. *Linder* und *Vadas* (2) berichten über einen Fall von Spätrachitis bei einem neunzehnjährigen Mann. Der Patient war mit 15 Jahren wegen vagen Schmerzen in der Tibia antiluetisch behandelt worden. Die Diagnose war zweifelhaft, der Behandlungserfolg gut. Nach zwei Jahren traten Schmerzen in den Knien auf und später im ganzen Skelettsystem. In der Folge kam es zu Bewegungsbehinderung und großer Schwäche.

Bei der Spitalaufnahme fielen besonders Deformitäten an Thorax, Wirbelsäule und Becken auf, während die langen Röhrenknochen nicht betroffen waren.

Röntgenbefund: An Becken und Femora Osteoporose mit fleckweiser Sklerosierung. Unscharfe Begrenzung von Femurkopf und Acetabulum. An Femur und Tibia dünne Compacta und schmale Knochenbälkchen. Weite Epiphysenfugen (entsprechend einem Alter von 13 Jahren), aber regelmäßige Verkalkungslinie. An den Rippen Kalkarmut und Auftreibung der Knorpel-Knochen-Grenzen. Keine Cysten.

Serumwerte: P 1,2 mg%, Ca 12,6 mg%. Nierenfunktion normal. WaR. im Liquor positiv, im Blut negativ. Normale Calcium- und Phosphorbilanz.

Therapie: Während 10 Monaten Lebertran und Lebertrankonzentrat, anschließend Lebertran und bestrahltes Ergosterin während mehreren Monaten.

Ergebnis: Weder klinisch noch röntgenologisch eine Besserung. Serumwerte: P 0,9 mg%, Ca 11 mg%. Dann wurde ein vergrößertes *Epithelkörperchen exstirpiert.* Dieses hatte ein Gewicht von 850 mg (normal ca. 10—100 mg) und zeigte deutliche Zellhyperplasie, befand sich aber offenbar nicht in einem sehr aktiven Funktionszustand, denn die Operation hatte keinen erheblichen Einfluß auf den Stoffwechsel und die Serumwerte zur Folge. Der Phosphorspiegel stieg nicht über 1,8 mg%, der Calciumspiegel bewegte sich während der folgenden Monate um 9—10 mg%. stieg dann wieder zu seiner früheren Höhe an. Der röntgenologische Befund blieb unverändert, aber die Schmerzen verschwanden fast vollständig.

Die Autoren sind der Auffassung, daß es sich im vorliegenden Falle um eine Rachitis tarda handelte. Verschiedene Züge in dem Krankheitsbild ließen an einen sekundären Hyperparathyre-

oidismus denken, so der auffallend niedrige, therapie-refraktäre Phosphorspiegel und die leicht erhöhten Calciumwerte. Anderseits konnte die Hormonüberproduktion nicht die alleinige Ursache der Hypophosphataemie sein, denn die Entfernung einer hyperplastischen Nebenschilddrüse beeinflußte die Serumwerte nicht wesentlich. Auch das Fehlen einer erhöhten Calciumausscheidung war nicht typisch für Hyperparathyreoidismus.

3. *Küster* (3) schreibt über zwei Fälle von schwerer, seit dem Kleinkindesalter perennierender Rachitis, die auf therapeutische Versuche mit Suprarenin und Vigantol (keine Stoßtherapie) nicht ansprachen.

A. Der erste Fall betrifft ein 12½jähriges Mädchen. Die ersten Symptome traten mit 4 Jahren auf in Form von leichter Ermüdbarkeit beim Gehen. Schmerzen waren nie vorhanden. Bald kam eine langsam fortschreitende Verbiegung der Beine hinzu. Bei der Klinikaufnahme zeigten sich noch weitere rachitische Veränderungen am Skelettsystem. Kein Wachstumsrückstand.

Röntgenbefund: Wabige Struktur und Kalkarmut aller Knochen, Auffaserung und Becherbildung an den Epiphysen des Handgelenks.

Serumwerte: P 1,0 mg%, Ca 14,2 mg%.

Nierenfunktionsprüfung o. B.

Therapie: 8 Suprarenininjektionen innert 18 Tagen in steigenden Dosen (0,3—0,8 ccm 1 : 1000). Dann bestrahltes Ergosterin in Propylenglykol (I.G. Farben). 2 Wochen lang 2 × 5 Tr. bestr. Ergost. tägl.; 5 Wochen lang 1 × 5 Tr. bestr. Ergost. tägl.; 5 Wochen lang Pro Ossa (enthält außer Vit. D noch andere Vitamine + Phosphor); 2 Wochen lang 2 × 5 Tr. bestr. Ergost. tägl.; 1 Woche lang 3 × 5 Tr. bestr. Ergost. tägl., (dazu basenreiche Diät + 9 g Na-Citrat tägl.); 3 Wochen lang 2 × 10 Tr. bestr. Ergost. tägl. (dazu basenreiche Diät + 9 g Na-Citrat tägl.).

Die Behandlung hatte weder röntgenologisch noch blutchemisch eine Aenderung zur Folge.

B. Die zweite Patientin war ein 13½jähriges Mädchen. Sie hatte erst mit 1½ Jahren gehen gelernt. Dabei war eine Verkrümmung der Beine aufgetreten, die in den folgenden Jahren noch zunahm. Schmerzen traten nur vorübergehend leicht auf. Der klinische und röntgenologische Befund war ähnlich wie bei der ersten Patientin.

Serumwerte: P 1,9%, Ca 13,2 mg%.

Therapie: 3½ Wochen lang jeden dritten Tag 0,5 ccm Suprarenin 1 : 1000 subcutan. Dazu in den ersten 10 Tagen 3 × 5, dann 2 × 5 Tr. bestr. Ergost. Anschließend: 2½ Wochen lang tägl. 2 × 5 Tr. Vit. D_2; 4 Wochen lang tägl. 2 × 5 Tr. Vit. D_2 + Natriumcitrat + basenreiche Diät; 3 Wochen lang tägl. 2 × 10 Tr. Vit. D 2 + Natriumcitrat + basenreiche Diät.

Auch hier trat weder klinisch noch röntgenologisch noch blutchemisch eine Besserung ein.

4. *Liebe* (4) beschreibt den Fall eines 2¼jährigen Knaben, bei dem im Alter von ¾ Jahren eine Rachitis festgestellt und erfolglos mit Vigantol und Höhensonne behandelt wurde.

In der Anamnese war auffallend, daß der Vater des Kindes als Erwachsener zweimal Spontanfrakturen gehabt hatte und daß seine Serumwerte nur P 2,0 mg%, Ca 7,9 mg% betrugen. Das Kind zeigte bei der Klinikaufnahme die Zeichen einer schweren floriden Rachitis.

Röntgenbefund: Starke Kalkarmut aller Knochen, verbreiterte Epiphysenlinien mit Becherform.

Es wurde folgende *Therapie* eingeschlagen: 4 Wochen lang tägl. 3 × 5 Tr. Vigantol + Höhensonne; 3 Wochen lang tägl. 3 × 8 Tr. Vigantol + Höhensonne; 6 Wochen lang tägl. 3 × 5 Tr. Vitamin D_3; 2 Wochen lang tägl. 1 ccm Vigantol intramuskulär.

2½ Monate Pause.

Vitaminstoß: 1 ccm Vitamin D_2 (15 mg) in konz. öliger Lösung per os.

5 Monate Pause.

6 Wochen lang 2 × 0,3 ccm Parathyreoidin subcutan 2 × wöchentlich.

Nach Abschluß der Behandlung war eine Besserung des Allgemeinbefindens sowie der psychischen und statischen Funktionen zu verzeichnen. Die P- und Ca-Zahlen sowie die Skelettsymptome blieben aber unbeeinflußt.

Röntgenbefund am Ende der Behandlung: Infraktion des linken Radius. Epiphysenzeichnung völlig unverändert, unscharf mit Becherform. Extreme Kalkarmut des ganzen Knochens.

Der Autor denkt an eine familiäre Minderwertigkeit des Knochensystems, da andere exogene oder endogene Momente, welche die Heilung einer Rachitis hemmen können, in diesem Fall nicht gefunden werden konnten.

Anmerkung: Die Behandlung eines Kindes im dritten Lebensjahr mit perennierender Rachitis mit *einem* Vitaminstoß in 5 Monaten in einer Dosierung für Säuglinge erscheint nicht als für solche Fälle adaequat.

5. *Halbertsma* (5) beschreibt einen Fall von florider Rachitis bei einem 7jährigen Knaben, der sich gegen jahrelange antirachitische Therapie refraktär verhielt.

6. *Highman* und *Hamilton* (6) haben in einem Fall von refraktärer Rachitis bei einem 10jährigen Mädchen den Phosphor-Calcium-Stoffwechsel untersucht und stellten dabei dessen Unbeeinflußbarkeit durch Vitam D fest. Die Autoren nehmen eine Unfähigkeit des Organismus zur Vitaminausnützung an.

Im Unterschied zu den obenstehenden Fällen gelangten bei den jetzt folgenden sehr hohe Vitamindosen zur Anwendung.

7. *Albright, Butler* und *Bloomberg* (7) berichten ausführlich über einen Knaben, der seit seinem ersten Lebensjahr an Rachitis litt und während 14 Jahren beobachtet werden konnte.

Trotz wiederholter Behandlung mit Lebertran, Ultravioletttbestrahlung und Vitamin D_2 in Form von Viosterol bis zu 150 000 U. S. P.-Einheiten täglich per os blieben am Skelett die Symptome einer floriden Rachitis bestehen; es kam zu einem Rückstand im Längenwachstum und zu fortschreitender Verbiegung der unteren Extremitäten.

Serumwerte: P 1,6, 2,3 mg%, Ca 10,0, 9,5 mg%, Phosphatase 16,3, *Bodansky*-Einheiten (normal 5—9), Nierenfunktion normal.

Im Alter von 12 Jahren wurden folgende *Röntgenbefunde* erhoben: Multiple Frakturen. Kalkarmut aller Knochen. Knochenbälkchen plump und unregelmäßig. Verbreiterte Epiphysenlinien mit typisch rachitischen Veränderungen. Keine Cysten.

Calcium- und Phosphorbilanzversuche sowie der histologische Befund eines excidierten Knochenstückchens aus dem Sternum sprachen ebenfalls für Rachitis.

Eine Resorptionsstörung für Vitamin D_2 konnte ausgeschlossen werden, indem auch intravenöse Injektion von Calciferol (bis zu 32 000 U. S. P.-Einheiten) keinen Einfluß hatte, weder auf den Calcium-Phosphor-Haushalt noch auf die Serumwerte (P zwischen 2,4 und 2,7 mg%, Ca zwischen 9 und 10 mg%).

Es lagen Zeichen von *sekundärem Hyperparathyreoidismus* vor:

1. Die Injektion von Parathyreoidea-Extrakt (3 × 10 E. tägl.) führte zu keinem wesentlichen Calciumanstieg im Serum, was auch schon andere Autoren bei Kindern mit Rachitis und Tetanie beobachtet hatten.

2. Die Exstirpation eines Epithelkörperchens hatte einen postoperativen Anstieg des Serumphosphats auf 3,4 mg% und ein Absinken des Calciums auf 7 mg%, der Phosphatase auf 7,4 *Bodansky*-Einheiten zur Folge. Im Verlauf der nächsten Wochen kehrten diese Werte wieder zu ihrer ursprünglichen Höhe zurück. (Bei einem gesunden Menschen verursacht die Entfernung *eines* Epithelkörperchens keine nennenswerten Veränderungen im Serum.)

3. Die mikroskopische Untersuchung der exstirpierten Nebenschilddrüse ergab deutliche Zellhyperplasie, aber nicht so ausgesprochen wie bei primärer Epithelkörperchenhyperplasie.

Die Autoren erklären diese Tatsachen folgendermaßen: Sekundärer Hyperparathyreoidismus bei Rachitis ist seit *Erdheim* bekannt. In diesem Fall war er besonders ausgesprochen. Die hyperplastischen Nebenschilddrüsen sezernierten maximal; denn sie vermochten auf die Entfernung einer Drüse nicht mit vermehrter Hormonproduktion zu antworten, so daß der Calciumspiegel fiel und der Phosphatspiegel im Serum anstieg. Der hohe praeoperative Hormongehalt hatte die niedrigen Phosphatwerte zur Folge und erklärt das Nichtansprechen auf parenterale Gaben von Parathyreoidea-Extrakt. Die Autoren stellen sich vor, daß die Hyperproduktion an Hormon das Skelett an Ca und P erschöpft, wobei die Phosphate und ein großer Teil des Calciums verlorengehen, der Rest gerade ausreicht, um einen normalen Calciumspiegel zu erhalten. Hieraus, nicht aus Hormonmangel, gehe die Rachitis hervor.

Ein Versuch mit *enorm hohen Dosen Vitamin* D_2 führte schließlich zur Heilung, als der Patient 16 Jahre alt war.

Es wurden zuerst 3 Tage lang *1 100 000 U. S. P.-Einheiten* Vitamin D_2, dann 3 Tage lang 1 500 000 U. S. P.-Einheiten in Form von Viosterol täglich per os gegeben.

Dabei besserte sich die Calcium- und Phosphorbilanz, während das Serumphosphat zunächst unbeeinflußt blieb.

Zur Vervollständigung der Heilung waren *monatelang* tägliche Dosen von 150 000—1 500 000 U. S. P.-Einheiten Vitamin D_2 nötig.

Zuerst kam Viosterol (150 000—1 500 000 U. S. P.-Einheiten, dann kristallisiertes Vitamin D_2 in Propylenglykol (150 000 bis 300 000 U. S. P.-Einheiten) zur Anwendung. Das Serumphosphat stieg unter dieser Behandlung auf 3,5 mg%, die Phosphatasewerte senkten sich. Im übrigen zeigten die Serumwerte eine deutliche Abhängigkeit von der jeweiligen Vitamindosis.

Vorübergehend trat bei 300 000 U. S. P.-Einheiten eine *Hypercalcaemie* von 12,7 mg% auf mit gleichzeitigem Erscheinen von massenhaft Calcium im Urin. Sie verschwand prompt auf Herabsetzung der Dosis.

Das *Röntgenbild* zeigte nach mehreren Monaten Behandlung eine Normalisierung der Epiphysenlinien, grobe, unregelmäßige Struktur der Spongiosa und stellenweise Osteoporose.

Albright und seine Mitarbeiter nehmen an, daß es sich bei ihrem Fall um echte Rachitis handelte. Ein Hauptzug des Krankheitsbildes war der sekundäre Hyperparathyreoidismus, der die ausgesprochene Hypophosphataemie zur Folge hatte. Die Resistenz gegenüber Vitamin D beruhe weder auf einem Vitaminmangel in der üblichen Größenordnung noch auf einer Resorptionsstörung, sondern auf einem "Intrinsic Factor", der aber durch hohe Vitamindosen überwunden werden könne.

8. Einen ähnlichen Fall beschreiben *Bakwin, Bodansky* und *Schorr* (8).

Es handelt sich um einen Knaben, bei dem im Alter von 6 Jahren Schmerzen in den unteren Extremitäten auftraten, die in der Folge zunahmen, so daß das Gehen behindert wurde. Eine Untersuchung 2 Jahre später ergab für Rachitis typische Symptome am Skelettsystem und röntgenologisch charakteristische Veränderungen an den Epiphysen.

Serumwerte: P 1,9 mg%, Ca 11,1 mg%.

Im Verlauf der nächsten Jahre kam es zu zunehmender Verschlechterung des Zustandes bis zu fast vollständiger Gehunfähigkeit trotz Behandlung mit Viosterol (bis zu 40 000 U. S. P.-Einheiten täglich), Drisdol (krist. Vitamin D_2 in Propylenglykol, 7500 U. S. P.-Einheiten täglich), Dihydrotachysterol sowie Höhensonne, Lebertran und zeitweiser Zulage von Calciumphosphat und Natriumbicarbonat.

Das Längenwachstum stand still.

Röntgenbilder zeigten eine zunehmende, ausgesprochene

Kalkarmut des ganzen Knochensystems und ein unverändertes Bild an den Epiphysen.

Blutchemisch fiel ein stark herabgesetzter Phosphatspiegel (unter 2 mg%) bei normalem Calciumspiegel und erhöhte Phosphatasewerte auf.

Eine Untersuchung des Serums nach oraler 7tägiger Applikation von 40 000 U. S. P.-Einheiten Vitamin D_2 (Viosterol) ergab einen außerordentlich hohen Vitamin-D-Gehalt, nämlich 810 Ratteneinheiten / 100 ccm, das ist ca. 20mal mehr als der Normalwert (Biologische Methode von *Warkany*).

Es lag also *keine Resorptionsstörung* für Vitamin D vor.

Die Calcium- und Phosphorbilanzen, die in behandlungsfreien Zeiten leicht negative Werte ergaben, wurden zwar unter Vitamin-D-Behandlung positiv; diese Besserung war aber von keinem klinischen oder röntgenologischen Fortschritt begleitet.

Ein Umschwung im Krankheitsverlauf trat erst ein, als der damals 15jährige Patient *4 Monate lang* täglich *1 000 000 U. S. P.-Einheiten Vitamin D_2* (Viosterol) erhielt. Schon nach 4 Wochen war der Phosphatspiegel von 2,1 auf 3 mg% gestiegen; röntgenologisch zeigte sich beginnende Heilung.

Nach 4 Monaten waren die rachitischen Ephiphysenveränderungen praktisch geheilt, und der Patient gewann allmählich seine statischen Fähigkeiten zurück.

Während der folgenden Monate wurde die tägliche Vitamindosis auf 440 000 U. S. P.-Einheiten reduziert. Die Serumwerte normalisierten sich (P 4,5 mg%, Ca 10,1 mg%). Ein weiterer Anstieg des Phosphor- und Calciumspiegels auf P 6,7 mg%, Ca 14,4 mg% zwang zu einer Verminderung der Dosis auf 110 000 U. S. P.-Einheiten. Dann wurde eine Behandlungspause eingeschaltet. Diese hatte aber ein Recidiv zur Folge. Nach 9 Wochen war das Serumphosphat wieder auf 2,1 mg% gesunken, die Epiphysen von Radius und Ulna zeigten eine unscharfe Begrenzung. Es erwies sich, daß zur Aufrechterhaltung der Heilung eine *tägliche Dosis von 440 000 U. S. P.-Einheiten* nötig war.

Ueber den Erfolg eines späteren Versuchs, die hohen Vitamindosen teilweise durch Ultraviolettbestrahlung und fischreiche, d. h. Vitamin-D-reiche Diät zu ersetzen, wird nichts mitgeteilt.

Da bei diesem Patienten trotz ausgiebiger Resorption von Vitamin D_2 die Rachitis nicht beeinflußt wurde, nehmen die

Autoren an, daß das Vitamin D als solches unwirksam ist und möglicherweise im Körper zuerst umgewandelt werden muß, bevor es biologisch aktiv wird.

Anmerkung: Dieser Schluß ist keineswegs zwingend; er stellt eine reine Hypothese dar.

9. *Gill* (9) berichtet über drei Fälle von Rachitis, die sich gegen jahrelange Vitamintherapie, auch Stoßtherapie, teilweise oder völlig refraktär verhielten.

Fall a): Es handelt sich um einen 4jährigen Knaben mit Zeichen von florider Rachitis am Skelettsystem, typischem röntgenologischem Befund und Serumwerten von P 3,1 mg%, Ca 10,5 mg%, Phosphatase 76 E.

Therapie: Der Knabe erhielt drei Jahre lang täglich 4 Tr. Calciferol und 3 × 100 Granula Calciumglukonat. Außerdem wurde dreimal mit Stoßdosen behandelt. Jede solche Behandlungsperiode bestand in 4 intramuskulären Injektionen von je 500 000 E. Vitamin D in Abständen von einer Woche. Ferner wurden Ultraviolettbestrahlungen vorgenommen.

Die ganze Behandlung hatte weder klinisch noch röntgenologisch noch blutchemisch eine Besserung zur Folge.

Die Fälle b) und c) betreffen zwei Schwestern, deren Mutter Zeichen abgelaufener Rachitis aufwies.

Fall b): Bei der älteren waren seit dem 4. Lebensjahr Genua valga aufgefallen. Bei der Untersuchung im Alter von 8 Jahren zeigten auch die Femora eine deutliche Verbiegung.

Röntgenbefund: Rachitische Veränderungen an den Epiphysen.

Calcium- und Phosphorspiegel normal (keine Zahlen angegeben). Phosphatase erhöht auf 71 E. Normale Calcium- und Phosphor-Bilanz.

Therapie: 3½ Jahre lang Calciferol 2 × 4 Tr. tägl. + 120 Granula Calciumglukonat. Ferner 4 Behandlungsperioden mit Stoßdosen, jeweils 4 intramuskuläre Injektionen von 500 000 E. Vitamin D in Abständen von einer Woche; außerdem Ultraviolettbestrahlungen.

Während der Behandlung nahm die Körperlänge um ca. 15 cm zu, die Calcium- und Phosphorwerte blieben normal, die Phosphatase fiel auf 37 E., aber röntgenologisch war keine Besserung festzustellen.

Fall c): Die jüngere Schwester war 4 Jahre alt und zeigte ebenfalls klinische und röntgenologische Zeichen von Rachitis bei normalem Calcium- und Phosphorspiegel. Phosphatase 39 E. Phosphor- und Calcium-Bilanzversuche ergaben normale Werte. Die Patientin wurde gleich behandelt wie ihre Schwester, mit dem Ergebnis, daß die Phosphatase bei gleichbleibenden Ca- und P-Werten auf 20 sank. Röntgenologisch war nach 2½ Jahren Therapie eine leichte Heilungstendenz festzustellen.

Zum Vergleich werden noch zwei Fälle von Spätrachitis angeführt, die auf dieselbe Calciferolmedikation ohne Stoßtherapie prompt zur Ausheilung kamen.

Der Autor erörtert verschiedene Möglichkeiten, die einer solchen Vitaminresistenz zugrunde liegen können. Für exogene Faktoren, wie Unterernährung oder Lichtmangel waren keine Anhaltspunkte vorhanden, ebensowenig für endogene Ursachen wie Niereninsuffizienz, Resorptionsstörung usw. Die normalen Calciumwerte im Serum und in den Bilanzversuchen sprachen gegen Hyperparathyreoidismus.

Der Autor denkt an einen Ausnützungsmangel seitens des wachsenden Knochens und nimmt an, daß der Prozeß nach Aufhören des Wachstums von selbst zum Stillstand kommt.

Anmerkung: Auffallend sind in Fall b) und c) die angeblich normalen P-Zahlen.

10. *Nadrai* (10) beschreibt einen durch Vitamin-D_3-Stoß geheilten Fall, der im Alter von 4½ Jahren zur Beobachtung kam.

Es handelt sich um ein Mädchen, das mit 1½ Jahren an einer drei Monate dauernden, schweren, fieberhaften Darminfektion, wahrscheinlich Dysenterie, erkrankte. Nach der Genesung konnte das Kind nicht mehr gehen, die Knochen begannen sich zu verbiegen, und es traten Schmerzen in Hand- und Fußgelenk auf. Die Patientin erhielt 1 Jahr lang täglich 2 Löffel Lebertran und wurde der Sonnenbestrahlung ausgesetzt. Anschließend wurde ein halbes Jahr lang Viosterin (Vitamin D_2) 2×5 Tr. täglich gegeben; alles ohne Erfolg.

Bei der Spitalaufnahme fiel ein erheblicher Zwergwuchs (76 cm) auf, ferner die Zeichen florider Rachitis am Skelettsystem und starke Deformitäten. Der Muskeltonus war herabgesetzt, Stehen nur mit Unterstützung, Gehen unmöglich.

Röntgenbefund: Floride Rachitis, hochgradig kalkarme Knochen, *Looser*sche Umbauzonen, Infraktionen.

Serumwerte: P 4,9 mg%, Ca 10,8 mg%.

Nieren-, Darm- und Leberfunktion normal.

Stoßtherapie: Das Kind erhielt eine *einmalige intramuskuläre Injektion von 25 mg Vitamin* D_3 (Wander). Die Folge war eine vollkommene klinische und röntgenologische Heilung. Schon nach wenigen Tagen trat eine psychische Umstimmung auf. Später setzte das Wachstum ein; das Kind lernte gehen. Auffallend war eine monatelang anhaltende Hyperphosphataemie.

Serumwerte in mg%:

vor Vit.-Stoß	nach Vitaminstoß									
	2 Wo.	3 Wo.	4 Wo.	6 Wo.	8 Wo.	10 Wo.	3 Mo.	4 Mo.	5 Mo.	6 Mo.
Ca: 10,8	10,7	12,0	12,3	12,1	11,8	12,1	12,0	11,8	11,5	10,4
P: 4,9	4,9	7,8	8,1	7,9	7,6	7,3	8,1	7,6	6,3	6,2

Anmerkung: Dieser Fall sowie zwei Fälle von *Gill* unterscheiden sich von allen andern dadurch, daß bei angeblich normalen P-Werten die Verkalkung gestört gewesen sein soll, was an sich bei reiner Rachitis ein ganz ungewöhnlicher und merkwürdiger Befund ist. Die Autoren nehmen zu diesen P-Zahlen nicht Stellung.

11. *Bessau* und *Löhr* (11) berichten über zwei Fälle von Rachitis, die sich gegen Vitamin D allein resistent verhielten, jedoch durch *Kombination von Vitamin D und A. T. 10* gebessert werden konnten.

Fall a) betrifft ein 2jähriges Mädchen mit florider Skelettrachitis und latenter Tetanie.

Serumwerte: P 3,4 mg%, Ca 7,7 mg%. Phosphatase 146 E. *Röntgenbefund:* Osteomalazische Form der Rachitis mit Spontanfraktur.

Nieren- und Leberfunktion normal.

Therapie: Es wurden innert 3 Monaten 2 Vitamin-D_2-Stöße und 2 Vitamin-D_3-Stöße per os sowie ein Vitamin-D_3-Stoß intramuskulär von je 15 mg gegeben. (Dies würde im ganzen 3 000 000 I. E. entsprechen.) Anschließend 2 Monate Höhensonnenbestrahlung.

Das Ergebnis war negativ, sowohl in bezug auf die Serumwerte als auf den röntgenologischen Skelettbefund.

Dann wurde eine Behandlung mit A. T. 10 begonnen.

Das Kind erhielt drei Monate lang 3 × 6 Tr. A. T. 10 täglich

+ Höhensonne, dazu während des letzten Monats jeden zweiten Tag 5 ccm frisches Menschenblut intramuskulär.

Die Folge war ein Anstieg des P auf 4,8 mg%, des Ca auf 10 mg% und röntgenologisch deutliche Kalkeinlagerung in die Epiphysenzonen.

Absetzen der A. T. 10-Behandlung bei fortgesetzter Höhensonnenbestrahlung führte zu einem blutchemischen und röntgenologischen Recidiv.

Während einer erneuten Behandlungszeit von 4 Monaten mit täglich 3 × 6 Tropfen A. T. 10 + Höhensonne normalisierten sich die Serumwerte wieder (P 5,6 mg%, Ca 10,2 mg%), und der Röntgenbefund ergab vollständige Ausheilung.

In einer zweiten Behandlungspause sanken die Serumwerte aber nochmals ab, und es entwickelte sich eine latente Tetanie. Erst eine dritte Behandlungsperiode (2 Monate lang tägl. 3 × 6 Tr. A. T. 10) hatte endgültige Normalisierung der Calcium- und Phosphorwerte und vollkommene klinische und röntgenologische Ausheilung zur Folge.

Fall b) Bei einem 3jährigen Knaben mit klinisch und röntgenologisch florider Rachitis, Serumwerten von P 2,9 mg%, Ca 10,1 mg% hatten 2 Vitamin-D_2-Stöße von 15 und 22,5 mg ebenfalls keine Wirkung.

Ein dritter Vitaminstoß von 15 mg D_2 per os und zusätzlich 3 × 6 Tr. A. T. 10 täglich während 80 Tagen führte zu vollkommener Ausheilung der rachitischen Skelettveränderungen, während der Phosphor- und Calciumspiegel im wesentlichen unbeeinflußt blieb.

Die Autoren nehmen an, daß in diesen beiden Fällen das Wesentliche im Zusammenwirken von Vitamin D und A. T. 10 bestand. Sie erklären diese Tatsache folgendermaßen: Das chemisch reine Vitamin D hat nur eine relativ geringe kalkmobilisierende Wirkung. Anderseits wirkt das A. T. 10 stark kalkmobilisierend. Es sei nun möglich, daß für gewisse Fälle von Rachitis die kalkmobilisierende Eigenschaft des Vitamins D nicht ausreiche und durch A. T. 10 ergänzt werden müsse.

12. *Beumer* (12) führt den Fall eines 4jährigen Knaben an, bei dem einige Monate vor Beginn der Beobachtung Schmerzen beim Gehen und rachitische Skelettveränderungen aufgetreten waren (Epiphysenauftreibungen und starke Deformitäten).

Röntgenbefund: Epiphysenzone unscharf, keine eigentliche Becherform, Andeutung einer wabigen Knochenstruktur an Humerus- und Femurschäften, Destruktion und Auflockerung der Femurköpfe.

Therapie: Vigantolstoß + A. T. 10.

Datum	Blutwerte in mg% Ca	P	Therapie
17. 7. 42	10,2	3,2	1. Vigantolstoß mit 7,5 mg D 2 und
12. 7.		3,6	fortlaufend 3 × 6 Tr. A. T. 10
11. 8.	11,0	3,2	2. Vigantolstoß mit 7,5 mg D 2 und fortlaufend 3 × 6 Tr. A. T. 10
15. 9.	9,4	2,5	insgesamt 45 cm³ A. T. 10
15. 12.	10,8	3,2	
8. 1. 43		3,2	

Während der A. T. 10-Perioden konnte der Knabe vorübergehend besser und ohne Schmerzen gehen. Blutchemisch und röntgenologisch blieb die Rachitis aber unbeeinflußt.

Der Autor erörtert die Frage, weshalb A. T. 10 sowohl bei Parathormonmangel als auch bei Hyperparathyreoidismus, wie er bei der D-resistenten Rachitis in primärer oder sekundärer Form allgemein angenommen wird, wirksam sein soll. Er nimmt an, daß der Grund dazu in der verschiedenen Wirkungsweise von A. T. 10 und Parathormon liege, indem das Parathormon eine Hypercalcemie mit Hypophosphataemie, das A. T. 10 dagegen eine Hypercalcaemie mit Hyperphosphataemie bewirke.

Ferner wird zu der relativen D-Resistenz Stellung genommen. Darunter versteht der Autor die Tatsache, daß trotz ausgiebiger Vitamin-D-Prophylaxe, selbst nach Vitaminstößen, gelegentlich leichtere Fälle von Rachitis auftreten. Er wirft die Frage auf, ob die reinen Vitamin-D-Präparate den einzigen antirachitischen Faktor darstellen oder ob nicht die Zwischenprodukte, die bei der Ultraviolettbestrahlung in der Haut, bzw. in den bestrahlten Nahrungsmitteln, bei der Umwandlung von Provitamin zu Vitamin D entstehen, ebenfalls wirksam sind.

Ein solches ist z. B das Tachysterin, das vielleicht im normalen Kalk-Phosphor-Stoffwechsel eine gewisse Rolle spielt. Es wäre möglich, daß das Fehlen solcher Zwischenprodukte die relative D-Resistenz erklären würde.

Wenn wir die im vorstehenden aufgeführte Literatur kurz zusammenfassen wollen, so kann dies in dem Sinne geschehen,

daß eine Reihe der beschriebenen Fälle nach der älteren Methode fortlaufend mit kleinen Vitamindosen behandelt wurde, wobei nur unvollständige und langsame oder gar keine Besserung eintrat. Hierher gehören die Fälle *Bornscheuer, Linder* und *Vadas, Küster, Liebe.* Bei einigen Fällen *(Halbertsma, Highman* und *Hamilton)* war uns infolge der Kriegsverhältnisse die Originalliteratur nicht zugänglich, so daß wir sie bezüglich der Therapie nicht klassifizieren können. Stoßdosen an Vitamin D erhielten die Fälle *Gill, Nadrai* (einmalige Injektion von 25 mg Vitamin D 3), *Bessau* und *Löhr* sowie *Beumer.*

Die letztgenannten Fälle erhielten neben Vitamin-D-Stößen auch A. T. 10. Die Heilungen hierbei waren nur unvollständig, insbesondere konnte der anorganische Phosphor nicht beeinflußt werden.

Noch höhere Dosen wurden durch *Albright, Butler* und *Bloomberg* gegeben (150 000—300 000 U. S. P.-Einheiten), und zwar als Dauerbehandlung. Sie erzielten auch eine merkliche Besserung der Rachitis, während *Bakwin, Bodansky* und *Schorr* bis zu 1 000 000 U. S. P.-Einheiten täglich verabreichten und so eine Heilung herbeiführten. Die Dosen von *Albright* und Mitarbeitern betrugen nur ganz kurze Zeit 1 000 000—1 500 000 U. S. P.-Einheiten (6 Tage), worauf sie abgebrochen werden mußten, weil sich hypercalcaemische Symptome mit massenhaftem Erscheinen von Calcium im Harn einstellten. Es ist also ersichtlich, daß diese ganz große Dosen nicht gefahrlos sind und eine sorgfältige klinische Ueberwachung des Patienten nebst mehrfachen Calciumbestimmungen benötigen. Gleichwohl erscheint der erstmals von *Albright* beschrittene Weg als der aussichtsreichste zur Behandlung solcher Fälle. Wir haben uns diesem Vorgehen deshalb angeschlossen.

Zur Berechnung der Dosierung ist zu bemerken, daß die U. S. P.-Einheiten anders als die internationalen Einheiten ermittelt werden. Eine unmittelbare Umrechnung nach einem feststehenden Faktor ist nach *Rominger* nicht zulässig. Gleichwohl dürfte es feststehen, daß die amerikanischen Einheiten ein kleineres Maß darstellen als die internationalen und daß einer Million U. S. P.-Einheiten höchstens 0,5—0,6 Millionen I. E. entsprechen.

Wir verweisen noch auf eine merkwürdige Diskrepanz in der Literatur.

Bessau und *Löhr* behandeln ihre Fälle zusätzlich mit A. T. 10, als ob eine Hypoparathyreoidose vorläge. Nach der Auffassung von *Albright* und Mitarbeitern liegt dagegen der Zustand einer Hyperparathyreoidose vor, der nur infolge der besonderen, bei diesen Fällen obwaltenden Situation nicht zur Hypercalcaemie führt. Um diese Frage zu entscheiden, haben wir ebenfalls bei einem unserer Fälle Perioden mit Behandlung durch A. T. 10 eingelegt.

3. Eigene Beobachtungen.

I. Fall:

Dieser Fall gehört streng genommen nicht zu der Gruppe der primär resistenten Rachitisformen, wie sie oben charakterisiert worden sind, denn das Kind weist neben der Rachitis noch mannigfache Störungen anderer Art auf. Die Therapieresistenz ist aber immerhin so auffallend, daß es trotzdem gerechtfertigt erscheint, den Fall hier anzuführen, zumal kein anderer gleicher Art in der Literatur über vitaminresistente Rachitis beschrieben ist.

Abb. 1. B. S. im Alter von 2 Jahren 3 Monaten (9. 2. 1943). Es besteht ein Zwergwuchs mit infantilen Proportionen. Länge 72,5 cm (Defizit 13,5 cm). Gewicht 6650 g (Defizit 2300 g). Zum Vergleich daneben ein normal entwickeltes, gleichaltriges Mädchen.

Abb. 2. B. S. im Alter von drei Jahren und 7 Monaten (14. 3. 1945). Körperlänge 73 cm (Defizit 24 cm). Gewicht 6900 g (Defizit 2300 g). Aufgetriebenes Abdomen. Deutlich sichtbare Hand- und Fußrückenoedeme.

Krankengeschichte: B. S., geboren 13. 8. 1941, ist das erste Kind gesunder Eltern. Die Geburt erfolgte rechtzeitig und normal. Das Geburtsgewicht betrug 2840 g. Ernährung: eine Woche Brust allein. Das Kind gedieh von Anfang an schlecht, war appetitlos und ruminierte. Mit 2½ Jahren wurde es wegen Brechdurchfall ins Kinderspital eingewiesen und stand mit einer Unterbrechung von 10 Tagen 6 Monate lang in klinischer Beobachtung.

Bei dieser Gelegenheit wurde ein Zwergwuchs mit Infantilismus (dem Säuglingsalter entsprechende Proportionen) festgestellt bei einer Länge von 72,5 cm (statt 85 cm) und einem Gewicht von 6480 g (statt 9200 g); ferner ein Rückstand in der Entwicklung des Skelettsystems (2 Handwurzelkerne statt 4, 12 Zähne statt 20).

Die röntgenologische Ausmessung der Sella turcica ergab 35 mm² statt 48 mm².

Das Kind konnte gehen, aber nur wenige Schritte und mit Unterstützung. Es sprach nur wenige Wörter. Auffallend war das psychische Verhalten. Das Mädchen zeigte ein mürrisches und besonders in bezug auf die Nahrungsaufnahme eigensinniges Wesen.

Der akute Brechdurchfall wurde behoben, aber das Kind konnte nicht zum Gedeihen gebracht werden. Es aß wenig, erbrach gelegentlich und hatte zeitweise dünne Stühle. Eine eigentliche Verdauungsinsuffizienz konnte nicht festgestellt werden. Die Urinuntersuchung ergab keinen pathologischen Befund; die Cystinmenge im Harn war normal. Der Zwergwuchs wurde als hypophysär aufgefaßt und eine entsprechende Therapie eingeleitet. Das Mädchen erhielt intramuskulär 7 Amp. Praephyson, 2 Amp. Praeglandol und 9 Amp. Preloban, ferner Preloban in Tablettenform.

Ein Erfolg trat nicht ein, weder in bezug auf das Wachstum noch auf das Gedeihen.

Auch ein Versuch mit Percorten, später mit Phótodyn, hatte keinen Einfluß auf den physischen und psychischen Zustand. Im Verlaufe der Beobachtung wurde eine leichte hypochrome Anaemie festgestellt (Erythrocyten 3 880 000, Hb. 11,2 g%). Unter Ferro-Redoxon stiegen die Werte innert 2 Monaten auf 4 830 000 Erythrocyten und 12,6 g% Hb.)

Schließlich wurde dem Kind die Hypophyse eines 14tägigen Kalbes intraperitoneal implantiert (Op. Prof. *Hagenbach*). Es war durch den Eingriff keine Veränderung zu verzeichnen. Das Kind wurde ungebessert entlassen mit der Diagnose: Hypophysärer Zwergwuchs, Neuropathie.

Zu Hause litt B. S. häufig an Verdauungsstörungen. Nach 5 Monaten erneute Spitaleinweisung in schwer dyspnoischem, fieberhaftem Zustand mit Lungenstauung, kleinem Pleuraerguß, cardialem Husten, Links- und Rechtsverbreiterung des Herzens, pericardialem Reibegeräusch und Zeichen der Myocardschädigung im Ekg. Es wurde die Diagnose: Pericarditis sicca mit Myocarditis gestellt.

Senkungsreaktion erhöht (17/43/140), *Mantoux* 1 : 1000 negativ. Länge und Gewicht waren annähernd unverändert.

Mit Digitalis, Coramin und Cardiazol wurde ziemlich rasch eine bedeutende Besserung erzielt. Die Temperatur fiel nach wenigen Tagen zur Norm ab, die Stauungserscheinungen gingen zurück, das Herz wurde kleiner. Im Ekg.-Rückgang der Myocardschädigung. Nach 6 Wochen konnte das Kind

in gebessertem Allgemeinzustand mit leichter Gewichtszunahme entlassen werden. Bei dieser Gelegenheit wurde ein leichter rachitischer Rosenkranz festgestellt. Zu Hause erhielt das Kind einen ViDé-Stoß von 600 000 I. E. im Dezember 1944.

Letzter Spitalaufenthalt: 2½ Monate später, am 19. 2. 1945, erfolgte erneute Einweisung. Nach einer Periode ordentlichen Gedeihens waren eine Woche vorher plötzlich Erstickungsanfälle aufgetreten. Nach Aussagen der Mutter atmete das Kind dabei sehr rasch und oberflächlich, wurde blau und schrie. Diese Anfälle dauerten 2 Minuten und wiederholten sich of stündlich. Anschließend daran war das Kind müde und schweißbedeckt.

Abb. 3.

Abb. 4.

Abb. 3. Fall B. S. Röntgenbilder des Handskeletts. 9. 2. 1944 (anläßlich des zweiten Spitalaufenthalts vom 21. 10. 1943 bis 3. 5. 1944). Keine Zeichen von Rachitis. Mäßige Osteoporose. *Handwurzelkerne:* Hamatum, Capitatum, Radiusepiphysenkern.

Abb. 4. 21. 2. 1945 (beim Spitaleintritt mit der Diagnose: Tetanie bei Rachitis). *Alter* 3 J. 6 Mo. *Vor der Behandlung:* Floride Rachitis. An Radius- und Ulnaepiphyse unscharfe Konturen, fehlende provisorische Verkalkungslinie und angedeutete Becherform. Umbauzone an der Grenze zwischen Meta- und Diaphyse. Osteoporose aller Knochen des Hand- und Vorderarmskeletts. Corticalis von Radius und Ulna verdünnt. *Knochenkerne:* Hamatum, Capitatum und dist. Radiusepiphyse. (Retardation um 2 Jahre.)

Status bei der Spitalaufnahme: Zwergwüchsiges, abgemagertes Mädchen. Größe 72 cm, Gewicht 7700 g. Kopfumfang 44 cm. Steht nur mit Unterstützung, geht nicht, spricht selten und nur einige Worte.

Atmung mühsam. Beim Schreien Laryngospasmus mit hochklingendem

Ziehen. Normaler Herz- und Lungenbefund. Keine Cyanose, keine Oedeme. Abdomen meteoristisch aufgetrieben, Leber nicht vergrößert.

Skelettsystem: mäßiger rachitischer Rosenkranz. Keine Deformitäten. Vollständiges, kariöses Milchgebiß.

Reflexe: Facialis-, Peronaeus- und *Trousseau*sches Phaenomen, alle stark positiv. Uebrige Reflexe normal auslösbar. Keine Meningealen oder Pyramidenzeichen.

*Erb*sches Phaenomen positiv (K.S.Z. 2 MA., K.Oe.Z. 3 MA., A.S.Z. 1 MA., A.Oe.Z. 3 MA.)

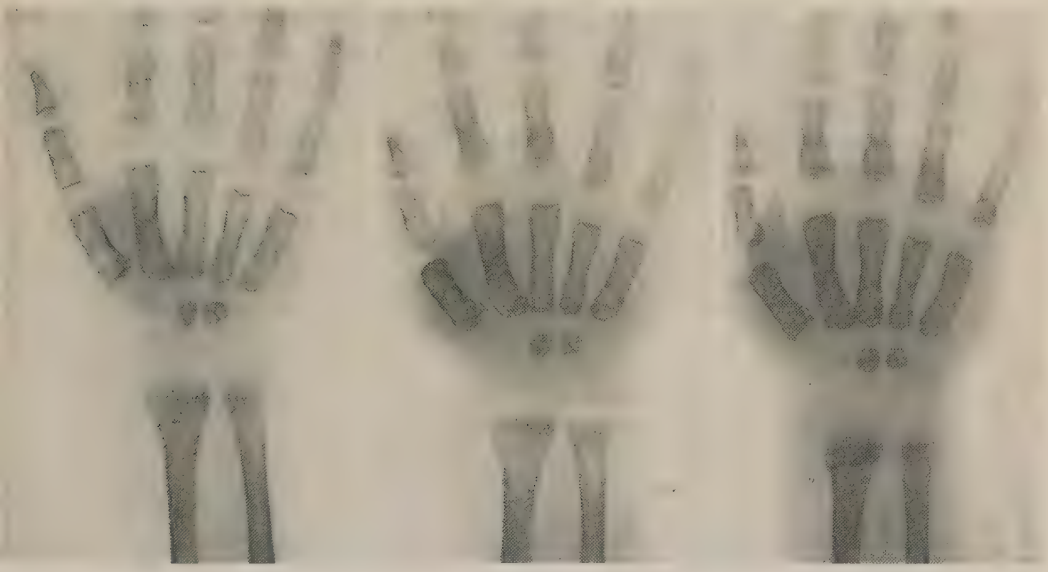

Abb. 5. Fall B. S. 6. 3. 1945 *nach 600 000 I. E. Vit. D.* Keine Beeinflussung der rachitischen Verkalkungsstörung.

Abb. 6. 9. 4. 1945 nach 4-Vitaminstößen von insgesamt 3 Mill. I. E. innerhalb von 5 Wochen. Unveränderte rachitische Skelettsymptome und schwere Osteoporose. Dist. Radiusepiphysenkern kaum mehr sichtbar.

Abb. 7. Fall B. S. 27. 4. 1945 (4 Tage vor dem Exitus). Keine Veränderung.

Röntgenbefund: An Radius- und Ulnaepiphyse unscharfe Konturen, fehlende provisorische Verkalkungslinie und angedeutete Becherform. Umbauzone an der Grenze zwischen Meta- und Diaphyse. Osteoporose aller Knochen des Hand- und Vorderarmskeletts. Corticalis von Radius und Ulna verdünnt. Knochenkerne: Hamatum, Capitatum und dist. Radiusepiphyse.

Serumwerte: P. 3,33 mg%, Ca. 8,36 mg%.

Erythrocyten 3 970 000, Hb. 12,5 g%. — *Mantoux* I: 100 negativ.

Urinbefund: Eiweiß schwach opal, Zucker negativ, Aceton negativ. Bei späteren Kontrollen ähnliche Befunde.

Ekg.: Verbreiterte, niedrige und stark aufgesplitterte Initialschwankung, Verlängerung der Q—T-Zeit.

Diagnose: Tetanie bei Rachitis.

Verlauf: 21. 2. 1945 24 Tr. ViDé-Konzentrat per os. (600 000 I. E.) Nach 4 Tagen sind keine latenten Tetaniesymptome mehr nachweisbar. K.Oe.Z. knapp 5 MA.

Nach 14 Tagen beträgt auch die A.Oe.Z. 5 MA. Im Ekg. bedeutend höhere Initialschwankung. Die Q—T-Dauer nicht mehr verlängert. Dagegen zeigt das Röntgenbild keinerlei Veränderung. Die Serumwerte betragen P. 2,85 mg%, Ca 9,06 mg%. Auch ein zweiter und dritter Vitaminstoß von 24 Tr. ViDé-Konzentrat im Abstand von je einer Woche bleibt ohne Einfluß auf die Rachitis (P. 2,85 mg%, Ca 8,88 mg%). Es treten wechselnde Oedeme an den Lidern sowie an Hand- und Fußrücken auf.

Am 27. 3. 1945 doppelter ViDé-Stoß (I 200 000 I. E.). 2 Wochen später ist der Röntgenbefund unverändert. Die Oedeme verschwinden vorübergehend, treten dann aber an Beinen und Händen in verstärktem Maße wieder auf. Das Kind erhält deshalb statt Vollkost salz- und fleischlose Diät. Es ist seit Beginn seines Spitalaufenthaltes nur mit Mühe zur Aufnahme fester Nahrung zu bewegen, trinkt aber viel.

Da keine manifesten oder latenten Tetaniesymptome mehr vorhanden sind und der Calciumspiegel annähernd normal ist, erscheint es als ausgeschlossen, daß es sich um tetanigene Oedeme handelt.

Zur Klärung ihrer Genese werden die *Wasser- und Kochsalzausscheidungsverhältnisse* untersucht.

1. Verdünnungs- und Konzentrationsversuch.

(Morgens 7 Uhr nüchtern 300 g Tee)

Zeit	Urinmenge in g	Spez. Gewicht
8 Uhr	105	1003
9 Uhr	80	1000
10 Uhr	42	1000
11 Uhr	23	1004
12 Uhr	12	1004
	Chlor 25,2 mg% = 66,02 mg Cl total	
14 Uhr	30	1007
17 Uhr	27	1010
18 Uhr	9,5	nicht bestimmt
	Chlor 185,4 mg% = 124,39 mg Cl total	

2. Kochsalzausscheidung.

Datum	Urinmenge in g	Spez. Gew.	NaCl g/Tag	NaCl g%	Kost
29./30. 3.	425	1004	1,27	0,29	salz- und eiweißarm
30./31. 3.	380	1005	0,89	0,23	
31./ 1. 4.	300	1006	0,73	0,24	
1.—3.	nicht untersucht				
3./4.	255	1003	2,17	0,85	ebenso, aber Belastung mit 3 g NaCl

Ergebnis: Es besteht eine gute Verdünnungsfähigkeit bei einem geringen Konzentrationsvermögen, das durch die vorhandenen Oedeme erklärt ist. Die Ausscheidungsverhältnisse des Kochsalzes entsprechen der Norm. Die Niere vermag Cl zu konzentrieren. Es liegt also keine andere Störung des Wasser- und Salzhaushaltes vor, als sie durch das Bestehen der Oedeme bedingt ist. Ein Diabetes insipidus kommt gar nicht in Betracht.

In den nächsten Tagen werden folgende Befunde erhoben: Blutzucker 92 mg%, Blutdruck 55/0 (bei einer Kontrolle nach 5 Tagen 60/0), Gesamteiweiß im Serum 4,02 g%.

Es besteht demnach eine hochgradige Eiweißverarmung im Serum, die sehr wohl zu den Oedemen im Sinne von Hungeroedemen beitragen kann. Der niedrige Blutdruck wird auf den Herzschaden bezogen. Es wird Digilanid gegeben.

Am 11. 4. 1945 Aenderung der Diät. Das Kind erhält täglich 200 g Vollmilch, 100 g Fleisch, 1 Eigelb, 100 g Kartoffelstock, dazu I Amp. Benerva forte und 1 Messerspitze Nesvitol; also eine Nahrung, die reich ist an Eiweiß, Vitamin B und Mineralsalzen.

Trotz der neuen Kost ist das Kind nach wie vor appetitlos. Es hat breiige, ziemlich voluminöse Stühle, aber keine typischen weißglänzenden Fettstühle. Eine am 16. 4. 1945 vorgenommene Stuhluntersuchung ergibt eine leichte Verdauungsinsuffizienz: Neutralfett ++, Fettsäure +++, Stärke +. Deshalb Verabfolgung von Pancrotanon.

Am 18. 4. 1945 wird eine Bluttransfusion von 120 ccm vorgenommen. Diese Maßnahme hat keine Veränderung des Allgemeinzustandes zur Folge, dagegen steigt der Blutdruck auf 85/40. Im Serum werden folgende Werte gefunden: Gesamteiweiß 4,02 g%, P. 3,53 mg%, Ca 9,68 mg%. Calcium- und Phosphorspiegel sind also günstig beeinflußt worden, während das Gesamteiweiß gleich niedrig geblieben ist.

In den folgenden Tagen verfällt das Kind zunehmend. Es verweigert die Nahrungsaufnahme fast vollständig. Am 28. 4. 1945 treten an beiden Armen Petechien auf. 1. 5. 1945: Exitus.

Die Sektion wurde von Herrn Prof. *Werthemann* ausgeführt.

Auszug aus dem Sektionsbericht (Pathologisches Institut Basel):*

Körperlänge 72 cm, Gewicht 7000 g. Starke Oedeme, besonders an den Extremitäten. Weitgehender Schwund des subkutanen Fettgewebes. Im Netz finden sich zwei vollkommen nekrotische Gewebsstücke, die von einem entzündlichen Granulationsgewebe mit Narbenbildung umgeben werden, eine Drüsenstruktur läßt sich nicht mehr erkennen. Die implantierten Hypophysenstückchen sind vollkommen abgestorben und durch eine bindegewebige Kapsel eingeheilt.

Im Abdomen etwas vermehrt seröse Flüssigkeit. In beiden Brusthöhlen Erguß von klarer wäßriger Flüssigkeit. Im vorderen Mediastinum ziemlich starkes Oedem. Die *Thymusdrüse* ist blaß, ebenfalls stark ödematös durchtränkt und sehr klein. Gew. 1,75 g (14,3 g). Das lymphatische Gewebe ist

* In Klammern Durchschnittsgewichte für das Alter von 4 Jahren nach *Rößle* und *Roulet*.

weitgehend reduziert, auch *Hassal*sche Körperchen sind nur vereinzelt vorhanden. Zwischen den lymphatischen Bezirken reichlich lockeres Bindegewebe mit mäßiger lymphocytärer Durchsetzung. Es handelt sich um eine hochgradige Hypoplasie und Atrophie. *Herzbeutel* vollständig obliteriert, histologisch chronische Entzündung. Das Herz zeigt makroskopisch nichts Besonderes. Im Myocard keine Entzündung. Beide *Lungen* sind ziemlich stark gebläht, besonders in den Randteilen. Die linke Lunge ist im Bereich des Oberlappens mit dem Herzbeutel bindegewebig verwachsen, ebenso der rechte Unterlappen. Die Schnittfläche zeigt Emphysem, Hyperämie und umschriebene kleine Kollapsherde. Die Schilddrüse ist klein. Gewicht 1,950 g (4,3). Sie weist einen kolloidreichen Bau auf. Die Follikel sind im allgemeinen mittelgroß, es finden sich aber teils makrofollikuäre Bezirke, teils Stellen von ausgesprochen mikrofollikulärem Bau.

Die *Epithelkörperchen* sind mittelgroß, zeigen ziemlich einförmigen Aufbau aus wasserhellen Zellen mit hellem Protoplasma und kleinen rundlichen Kernen. Sie werden von einem zarten Kapillarnetz durchzogen. Eine Hyperplasie findet sich nicht. Die *Milz* ist gestaut. Die *Leber* ist mittelgroß, zeigt leichtes Oedem und herdförmige fein- und grobtropfige, vorwiegend periphere Verfettung. Die *Nieren* sind etwas gestaut. Die *Nebennieren* liegen an normaler Stelle. Sie sind klein. Gewicht 1,90 g (4,2). In der einen Nebenniere findet sich eine frische haemorrhagische Infarzierung bei einer Thrombose eines Astes der Zentralvene. Im Bereich des vorwiegend aus Fibrin bestehenden Thrombus sind bereits Organisationszeichen in Form von Endotheleinsprossungen zu erkennen. In den Randpartien des blutig durchsetzten Rindengebietes findet sich eine ziemlich frische Entzündung von vorwiegend leukocytärem Charakter; diese Entzündung greift auch auf das benachbarte Fettgewebe über. Auf einem weiteren Querschnitt ist wieder eine Thrombose der Zentralvene festzustellen sowie eine Formanomalie, indem an einer Stelle die Rindensubstanz unterbrochen ist und Markgewebe unmittelbar an das periphere Fettgewebe angrenzt. Sonst ist der Aufbau der Nebennieren noch ziemlich gut erhalten. In der Marksubstanz finden sich einige heterotope Rindenknötchen und außen auch kleine Adenome. Im ganzen ist das Organ hypoplastisch. Die Hypoplasie betrifft gleichermaßen Mark und Rinde.

Die *Genitalorgane* sind auffallend klein. *Magendarmkanal:* Es fällt ein sehr weiter, schlaffer Dickdarm auf, der reichlich hellgelben Kot enthält. Der Dünndarm zeigt nichts Besonderes. Im Duodenum sind mehrere kleinste oberflächliche Schleimhautdefekte zu erkennen. Die Magendarmschleimhaut weist besonders im Bereich der Magenstraße auf den Faltenhöhen feine punktförmige schwärzliche Blutungen auf. *Pankreas:* Gewicht 9 g (15, 1). Histologisch leichte Bindegewebsvermehrung.

Die *Hypophyse* ist in richtiger Lage vorhanden. Eine Tumorbildung ist nicht zu erkennen. Gewicht 0,18 g. Sie läßt deutliche Abgrenzung in Vorder- und Hinterlappen erkennen. Bei der H.E.-Färbung ist die Zusammensetzung des Vorderlappens etwas einförmig, eosinophile Elemente erscheinen spärlich. In der Hauptsache liegen amphophile Zellen vor. An einzelnen Stellen ist das Bindegewebe etwas vermehrt. Die Gefäße sind stark hyperaemisch.

Knochensystem: Makroskopisch leichte Verdickung der Knorpelknochengrenze der Rippen. Unscharfe Knorpelknochengrenze der distalen Femurepi-

physe, die Wucherungszone ist bräunlich und leicht verbreitert, der Knochenkern gut entwickelt. Das Schädeldach ist auffallend dünn, es zeigt besonders seitlich in den beiden Scheitelbeinen durchscheinende Partien. Die große Fontanelle ist in einer Ausdehnung von 12× 17 mm offen, die kleine Fontanelle geschlossen.

Mikroskopisch: Das Knochenmark im Femur ist fast reines Fettmark mit nur ganz spärlichen Blutbildungselementen. Rippe: An der Knorpel-Knochen-Grenze findet sich eine erhebliche Störung der enchondralen Ossifikation. Insbesondere ist die Knorpel-Knochen-Grenze ganz unregelmäßig, und es schieben sich Markgefäße bis weit in das Knorpelgewebe hinein. Dieses zeigt keinen richtigen Säulenaufbau und insbesondere keine primordiale Verkalkung der Knorpelgrundsubstanz. Dort, wo Knochen gebildet wird, ist ebenfalls keine saubere Trennungslinie zwischen Knorpel und Knochen vorhanden. Das Mark ist stark hyperaemisch, und an den Knochenbälkchen finden sich deutliche Zeichen osteoklastischen Abbaus durch ziemlich reichliche osteoklastische Riesenzellen. Auf einer größeren Strecke findet sich zwischen Knorpel und Knochen fibröses periostartiges Bindegewebe eingestreut.

An der distalen Femurepiphyse sind ähnliche Veränderungen zu konstatieren. Die Bildung eines Säulenknorpels ist zwar deutlicher, doch finden sich auch hier starke Unregelmäßigkeiten im Umbau des Knorpels zum Knochen, und auch hier reichen die Markgefäße bis tief in den Knorpel hinein. An den ziemlich unregelmäßig gebildeten Knochenbälkchen ist eine osteoklastische Resorption weniger deutlich als an den Rippen.

Zusammenstellung der angewendeten Therapie.

Datum	Therapie	Ernährung
21. 2. 1945	24 Tr. Vi-Dé-Konz. (600 000 I. E.)	Volle Kost
10. 3.	24 Tr. Vi-Dé-Konz. (600 000 I. E.)	Volle Kost
19. 3.	24 Tr. Vi-Dé-Konz. (600 000 I. E.)	Volle Kost
27. 3.	48 Tr. Vi-Dé-Konz. (1 200 000 I. E.)	Volle Kost
21. 3.–9. 4.	—	salz- und fleischlos
ab 9. 4.	1 Messerspitze Nesviton	200 g Vollmilch, 100 g
	1 Amp. Benerva forte	Fleisch, 1 Eigelb, 100 g
	3 × 3 Tr. Digilanid	Kartoffelstock, Obst
18. 4.	Bluttransfusion (120 ccm)	
ab 21. 4.	2 × 1 Messerspitze Pankrotanon	

Im ganzen 3 000 000 I. E. Vitamin D_2.

Zusammenstellung der Serumwerte.

	20. 2.	1. 3.	23. 3.	4. 4.	2. 4.	25. 4.
Calcium mg%	8,36	9 06	8,88		8,55	9,68
a Phosphat als mg% P.	3,33	2,85	2,81			3,53
Rest N mg%				25,2		
Chlor mg%				385,0	364,0	
NaCl mg%				616.0	582,0	
Gesamteiweiß g%				4,02		4,02
Zucker mg% (nüchtern)				92,0		

Haemoglobin und Erythrocyten.

Datum	Haemoglobin g%	Erythrocyten (Mill.)
30. 8. 1941	14,9	3,95
28. 9. 1941	12,7	3,8
30. 12. 1941	14,7	4,4
26. 1. 1942	13,8	4,6
26. 2. 1942	14,2	4,9
20. 12. 1943	11,4	—
7. 2. 1944	11,2	3,9
3. 3. 1944	11,0	3,9
27. 4. 1944	11,7	4,4
1. 11. 1944	9,9	3,4
28. 11. 1944	13,1	4,6
6. 4. 1945	12,5	3,9

Kommentar.

Wenn wir versuchen, die verschiedenen pathologischen Erscheinungen bei diesem Mädchen zu analysieren, so fallen zunächst die abnormen *Wachstumsverhältnisse* auf.

Ueber die Länge bei der Geburt haben wir keine genauen Angaben. Das Gewicht betrug 2840 g war also deutlich unter dem Durchschnitt.

Die folgende Tabelle gibt Auskunft über die weitere Entwicklung.

Alter	Länge	Defizit	Gewicht	Defizit
2½ Monate	50 cm	6 cm	3000 g	— 100 g
3½ Monate	51 cm	8 cm	3300 g	± 0 g
4½ Monate	52 cm	10 cm	3600 g	+ 110 g
5½ Monate	53 cm	11 cm	3920 g	+ 170 g
6½ Monate	54 cm	12 cm	4190 g	+ 190 g
1 Jahr 10 Monate	71,5 cm	11,5 cm	7350 g	— 1400 g
1 Jahr 11 Monate	72 cm	11,5 cm	7650 g	— 1200 g
2 Jahre 1 Monat	72,5 cm	12,5 cm	6800 g	— 2200 g
2 Jahre 2 Monate	72,5 cm	13,0 cm	6490 g	— 2500 g
2 Jahre 3 Monate	72,5 cm	13,5 cm	6650 g	— 2300 g
2 Jahre 4 Monate	—	—	6540 g	— 2500 g
2 Jahre 5 Monate	72,5 cm	15 cm	6580 g	— 2600 g
2 Jahre 7 Monate	72,5 cm	16,5 cm	6600 g	— 2600 g
3 Jahre 2 Monate	73 cm	20 cm	6720 g	— 2500 g
3 Jahre 6 Monate	73 cm	22 cm	7700 g	— 1500 g
3 Jahre 7 Monate	73 cm	24 cm	6900 g	— 2300 g

Aus diesen Zahlen ist ersichtlich, daß das Längenwachstum schon seit Beginn des Lebens gehemmt ist, während sich erst gegen Ende des zweiten Lebensjahres auch ein Rückstand in der Gewichtszunahme bemerkbar macht. Diese Tatsache weist auf eine primäre (endokrine) Störung hin. Faktoren, die einen sekundären Zwergwuchs zur Folge haben, wie schwere Ernährungsstörungen, Organmißbildungen oder Funktionsanomalien (cardial, renal usw.) ziehen Gewichts- und Längenwachstum gleichermaßen in Mitleidenschaft. Für eine solche Störung bestand auch klinisch kein Anhaltspunkt.

Sowohl Längen- wie Gewichtsdefizit nahmen im Verlaufe des Lebens progredient zu.

Der Körperbau ist grazil und proportioniert, aber infantil. Die Beinlänge im Verhältnis zur Gesamtlänge entspricht der eines Säuglings, nicht der eines Kindes von 3¾ Jahren.

Die *Skelettentwicklung,* die am Auftreten der Knochenkerne verfolgt wurde, zeigt seit Beginn der Beobachtung einen Rückstand. Im Alter von $1^{11}/_{12}$ Jahren waren erst die Kerne von Hamatum und Capitatum röntgenologisch sichtbar. Der distale Radiusepiphysenkern und der Kern des Triquetrums, die altersgemäß vorhanden sein sollten, fehlten noch. Der erstere trat mit 2½ Jahren auf. Seither ist kein weiterer Knochenkern hinzugekommen (Retardation der Skelettentwicklung um 2 Jahre).

Auch die *Dentition* erfolgte verlangsamt. Im Alter von $2^{1}/_{12}$ Jahren waren erst 12 Zähne vorhanden (8 Incisivi, 4 Milchmolaren). Erst mit 3 Jahren wies das Kind ein vollständiges Milchgebiß auf.

Diese Befunde: Zwergwuchs, Rückstand von Dentition und Skelettwachstum sowie der histologisch festgestellte Mangel an eosinophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen *sprechen für eine vorwiegend hypophysäre Aetiologie.* Es handelt sich aber nicht um eine rein hypophysäre Störung, wie die gänzliche Wirkungslosigkeit der Hormontherapie einschließlich der Transplantation einer Hypophyse vom Kalbe zeigt. Die schon intra vitam gestellte Diagnose *pluriglanduläre Insuffizienz* ist durch die Sektion bestätigt worden.

Was die *psychische Entwicklung* anbetrifft, so muß sie als rückständig und vor allem als abnorm bezeichnet werden. Das 3¾jährige Mädchen sprach noch keine ganzen Sätze; es machte sich mit einzelnen Worten und Gesten verständlich, wenn ihm

daran gelegen war. Es verstand altersgemäße Fragen und Anforderungen, ließ sich aber gegen seinen Willen zu keiner Handlung oder Aeußerung nötigen. Der Gesichtsausdruck war meist verdrießlich und mürrisch abwehrend, aber nicht oligophren. Das Kind beobachtete scharf. Es bestand eine schwere *Neuropathie.* Diese hat wohl auch zu dem *schlechten Gedeihen* beigetragen, durch das der ganze Entwicklungsverlauf dieses Kindes ausgezeichnet ist. In allen Krankengeschichten finden wir die Angabe von Appetitlosigkeit sowie großer Launenhaftigkeit in der Nahrungsaufnahme und psychisch bedingtem Erbrechen.

Dazu bestand die Tendenz zu *Verdauungsstörungen.* Das Kind hatte seit Beginn der Beobachtung häufig voluminöse, breiige Stühle, 2—3mal auch richtigen Durchfall, seltener Obstipation. Es konnten aber erst gegen Ende des Lebens schwerere Resorptionsstörungen festgestellt werden. In den letzten zwei Jahren vorher fanden sich nur spurenweise Fett und Stärke im Stuhl. Eine 1943 vorgenommene Röntgenuntersuchung des Magen-Darm-Kanals zeigte nichts Pathologisches, insbesondere keine beschleunigte Dünndarmpassage. Erst bei den im April 1945 vorgenommenen Stuhluntersuchungen war reichlicher Stärke und Neutralfett vorhanden, was wohl auf die Funktionsstörungen der Nebennieren zurückgeführt werden muß. *Eine primäre Zoeliakie kann deshalb ausgeschlossen werden, man kann indessen sagen, daß sich immer stärkere Züge der Zoeliakie dem Krankheitsbild beimischten, was auf Insuffizienz der Nebennieren-Rinde bezogen werden kann.*

Wenn auch vorübergehend Remissionen mit besserem Appetit und Gewichtszunahme vorkamen, so ist es doch nicht erstaunlich, daß das Kind auf diese Weise allmählich in einen Zustand der Dystrophie geriet. Die im Oktober 1944 interkurrent aufgetretene Peri- und Myocarditis trugen noch zur Verminderung des Kräftezustandes bei. Im Verlauf der letzten zwei Monate entwickelte sich eine eigentliche *Kachexie.* Infolge der Inanition verarmte das Blutplasma an Eiweiß, was zur Bildung von Oedemen führte.

Bei dem in seinem Allgemeinzustand schwer reduzierten Kinde ist im Laufe des Winters als weitere Komplikation eine *Tetanie* aufgetreten (Laryngospasmus, Hypocalcaemie, mechanische und elektrische Uebererregbarkeit des peripheren Nervensystems und Zeichen von Tetanie im Ekg.). Röntgenbefund und

Phosphatwert im Serum beweisen eindeutig, daß es sich dabei um eine Tetanie bei Rachitis handelte. Dafür spricht auch der Zeitpunkt des Auftretens am Ende des Winters. Befördernd für den Ausbruch der Rachitis war die Tatsache, daß das Kind infolge seiner Krankheit nur selten der Sonnenbestrahlung ausgesetzt war. Auch die infolge der allgemeinen Inanition mangelhafte Zufuhr von Calcium, Phosphor und D-Provitamin dürfte sich ungünstig ausgewirkt haben. Hierzu kommt in den späteren Phasen sicher noch eine Beeinträchtigung der Ausnützung (Resorption) des Zugeführten. Während die Tetanie durch spezifische antirachitische Therapie prompt beeinflußt werden konnte, verhielten sich die rachitischen Veränderungen im Serum und am Knochensystem gegenüber 4 Vitaminstößen refraktär.

Fragt man nach der *Ursache der Resistenz* dieser Rachitis gegen die D-Vitamin-Behandlung, so wird das Hauptgewicht auf die pluriglanduläre Insuffizienz zu legen sein, indem die Vitaminwirkung einen normalen Stoffwechsel unter der Leitung richtig funktionierender endokriner Organe voraussetzt. Das Zoeliakiesyndrom scheidet bei der Erklärung der Resistenz dieser Rachitisform aus. Es sind die Fette zuletzt zwar sicher nicht gut ausgenützt worden, jedoch traten keinerlei Symptome von Mangelerscheinungen an A- und K-Vitamin hervor. Diese fettlöslichen Vitamine wurden in der Nahrung nicht angereichert; dagegen fand eine ungeheure Anreicherung an Vitamin D statt. Die Fettresorptionsstörung kann nicht so schwer gewesen sein, daß sie die Resorption des Vitamin D stark gestört hätte. Das prompte Verschwinden der Tetanie auf die erste Stoßdosis illustriert dies.

Epikrise.

Es handelt sich um einen Zwergwuchs, der sich schon in den ersten Monaten nach der Geburt durch eine Hemmung des Längenwachstums bemerkbar macht, die mit dem Alter immer deutlicher wird. Das Gewichtswachstum ist vom zweiten Lebensjahr an im Rückstand. Resorptionsstörungen machen sich anfänglich gar nicht bemerkbar. Später treten solche in zunehmender Schwere besonders gegenüber dem Fett auf und führen zusammen mit der hartnäckigen Nahrungsverweigerung zu einem schweren Hungerzustand mit Hypoproteinaemie und Oedemen. Da hierbei an einen funktionellen Ausfall der Nebennieren-Rinde gedacht wird, wird mit Perkorten behandelt, jedoch ohne

jeden Erfolg. Die Ursache des Zwergwuchses muß mangels exogener Gründe als endogen angesehen werden. Da auch die Therapie mit Hypophysenpräparaten inkl. der Transplantation einer Kalbshypophyse völlig versagt, wird eine pluriglanduläre Insuffizienz der endokrinen Drüsen angenommen. Mit nicht ganz drei Jahren macht das Kind eine Perikarditis durch, nach welcher es sich nur unvollkommen erholt. 4½ Monate später tritt es mit den Erscheinungen einer manifesten Tetanie wieder in das Spital ein, obwohl die Hausärztin etwa 6 Wochen vorher wegen beginnender Rachitis einen Vitamin-D-Stoß von 600 000 I. E. ge-

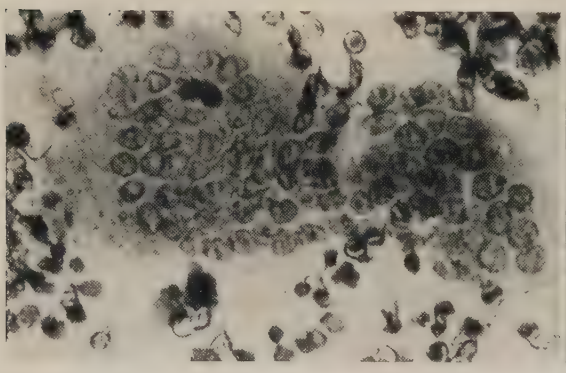

Abb. 8.

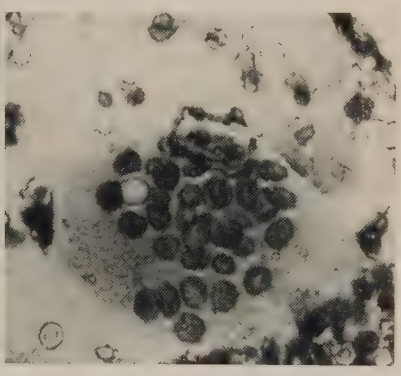

Abb. 9.

Osteoklasten aus dem Knochenmark von B. S.

geben hatte. Diese Maßnahme wird wiederholt. Die Tetanie heilt, aber die schwere Rachitis bleibt bestehen. Sie trotzt auch der Behandlung mit weiteren Vitaminstößen von insgesamt 3 Millionen Einheiten. Der serochemische Status bleibt ganz unverändert.

Die Obduktion bestätigt die Diagnose: pluriglanduläre Drüseninsuffizienz, wobei sich besonders die Nebennieren, die Thymusdrüse, die Schilddrüse und durch Mangel an eosinophilen Zellen auch die Hypophyse als betroffen erweisen. Im Gegensatz zu diesen Drüsen sind die Epithelkörperchen gut erhalten.

Zum Schluß sei noch auf die eigentümliche Form dieser Rachitis hingewiesen. Bei dieser spielen Abbauerscheinungen eine besondere Rolle, wie das histologische Bild zeigt. Dem entspricht der bemerkenswerte Befund zahlreicher Oesteoklasten im Knochenmarksausstrich (Abb. 8 und 9).

2. FALL.

Krankengeschichte: Es handelt sich um den jetzt 4jährigen Knaben F. Z., geb. 23. 2. 1941.

Die Familienanamnese ergibt nichts von Bedeutung, insbesondere sind keine Knochenkrankheiten festzustellen. Eigene Anamnese: Normale Geburt mit einem Geburtsgewicht von ca. 3250 g. 2 Wochen lang Brust, dann künstliche Ernährung mit Kindermehlen. Erst nach mehr als einem halben Jahr Gemüse und Obst. Ißt seit seinem 2. Jahr mit den Erwachsenen, hatte aber nie einen großen Appetit und machte immer einen etwas schwächlichen Eindruck.

Abb. 10.

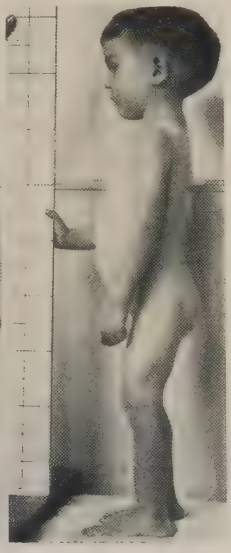

Abb. 11.

Erste Zähne mit 7 Monaten, erste Schritte mit 12 Monaten. Der Gang war nach Angabe der Eltern nie ganz normal, das Kind konnte keinen Laufschritt machen. Aber erst am Ende des dritten Lebensjahres fiel auf, daß die Beine sich zunehmend verkrümmten und die Gangart deutlich watschelnd wurde. Ueber Schmerzen klagte das Kind nie.

Im Sommer 1944 wurde erstmals eine Röntgenaufnahme gemacht wegen Verdachts auf Luxatio Coxae Congenita. Das Bild zeigte eine Coxa Vara und Veränderungen am Hüftgelenk, die aber nicht als rachitisch gedeutet wurden.

5 Monate später hatte sich der klinische Zustand verschlechtert. Die Röntgenkontrolle durch einen Paediater ergab floride Rachitis und eine Retardation der Skelettentwicklung um 1—1½ Jahre.

Status bei der Spitalaufnahme am 11. 12. 1944: Geistig etwas zurückgebliebener Knabe. Spricht wenig und keine ganzen Sätze. Ernährungszustand gut. Länge 90 cm (statt 99). Gewicht 13,8 kg (statt 13,25). Muskulatur gut entwickelt.

Zirkulations-, Respirations-, Verdauungs- und Nervensystem zeigen nichts Besonderes.

Skelettsystem: Ausgeprägte Dolichocephalie. Wirbelsäule gerade. Am Thorax deutlicher Rosenkranz und *Harrison*sche Furche. Becken äußerlich unverändert. Untere Extremitäten kurz und deutlich verkrümmt: Genua vara und leichte säbelscheidenförmige Verbiegung der Tibiae. Starke Epiphysenauftreibung an den Hand- und vor allem an den Fußgelenken. Positives *Marfan*sches Zeichen. Ausgesprochene Knick-Platt-Füße.

Gang breitspurig und watschelnd mit eingezogenem Kreuz.

Röntgenbefunde: Die Aufnahme des Handskeletts zeigt an der Radius- und besonders an der Ulnaepiphyse unscharfe Konturen, fehlenden Kalksaum und Becherform.

Abb. 12. Fall F. Z. Vor der Behandlung (13. 12. 1944). Unscharfe Begrenzung und Becherform an der Ulnaepiphyse. Aufgelöste provisorische Verkalkungslinie. Knochenkerne: Capitatum, Hamatum, Triquetrum und dist. Radiusepiphysenkern. (Retardation um 1½—2 Jahre.)

Knochenkerne: Capitatum, Hamatum, dist. Radiusepiphyse und Triquetrum (entspricht einem Alter von 2—2½ Jahren).

An Femur-, Tibia- und Fibulaepiphyse sind ebenfalls schwere rachitische Veränderungen sichtbar. In der Metaphysenregion ist der Knochen kalkarm und die Struktur vergröbert (Abb. 13).

Schädel: ausgeprägte Dolichocephalie, dünne Schädelknochen, gerade Schädelbasis (Abb. 14).

Serumwerte: P: 2,83 mg%, Ca. 10,1 mg%, Chlor 418,8 mg%, NaCl 663,7 mg%, Rest N 20,16 mg%, Cholesterin 164 mg%, Alkalireserve 59,5 Vol%.

Blutdruck 90/60, Senkungsreaktion 20/38/92, bei einer Kontrolle 3 Wochen später 2/4/87. *Mantoux* 1 : 100 negativ.

Urinbefund: Eiweiß neg., Zucker neg., Aceton + (bei einer späteren Kontrolle neg.), Urobilinogen neg., Sediment o. B.

Nierenfunktion: Der Verdünnungs- und Konzentrationsversuch ergibt normale Ausscheidungsverhältnisse, das spez. Gew. schwankt zwischen 1000 und 1032.

Abb. 13. Fall F. Z. Vor der Behandlung (12. 12. 1944): Schwere rachitische Veränderungen vor allem an der dist. Femurepiphyse sichtbar: Auffaserung und Becherform, mangelhafte provisorische Verkalkung. In Gelenknähe Osteoporose und grobe Knochenstruktur, an der Tibia gut erkennbar.

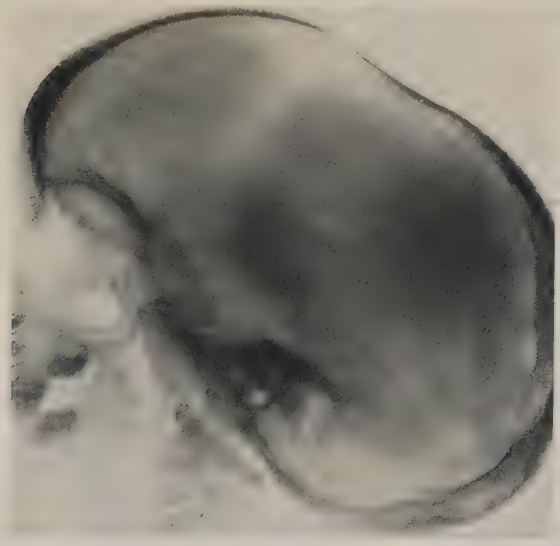

Abb. 14. Röntgenaufnahme des Schädels (8. 1. 1945): Dolichocephalie, flach konvexe Schädelbasis, dünne Schädelknochen.

Therapie: 20. 12. 1944: 2 ccm ViDé-Konzentrat (1 200 000 I. E.) per os. Auf diesen doppelten Vitaminstoß reagiert das Kind überhaupt nicht. P. 3,12 mg%, Ca. 10,33 mg%. Es werden deshalb am 6. 1. 1945 5 cmm ViDé-Konz. (3 000 000 I. E.) per os verabreicht. Daraufhin steigt das P auf 3,9 mg%, das Ca auf 11,38 mg% an.

Am 15. 1. 1945 *Probeexcision* eines Knochenstückchens aus der rechten Tibia (Op.: Prof. *Hagenbach*) zur histologischen Untersuchung.

Befund (Dr. *Scheidegger*): Bei der mikroskopischen Untersuchung läßt

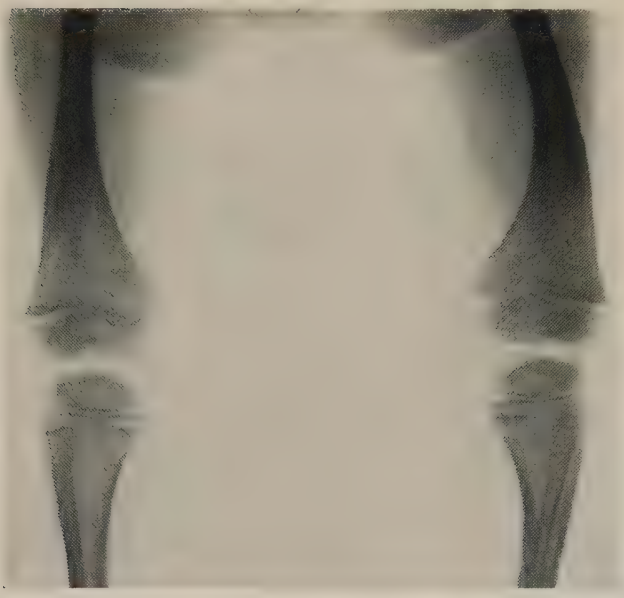

Abb. 16. Nach 3 Vitaminstößen von insgesamt 5,4 Mill. I.E. (22. 1. 1945): Schärfere Begrenzung der Epiphyse, beginnende Ausfüllung der Becherform, Auftreten eines Kalksaums. In Gelenknähe noch ausgeprägte Osteoporose und vergröberte Knochenstruktur. Linker Femur stark verbogen.

Abb. 17. Fall F. Z. Nach Behandlungspause und anschließender einwöchiger Vitaminstoßbehandlung (5 Vitaminstöße: 3 zu 0,6 Mill., 2 zu 3 Mill. I. E.) 9. 4. 1945: Zustand wie am 22. 1. 1945.

Abb. 15. Handskelett nach 1jähriger Behandlung mit monatlich wiederholten Vitaminstößen von je einer Woche Dauer, insgesamt 57 Millionen Einheiten. Keine rachitischen Anzeichen. Rückstand der Entwicklung.

sich kein pathologisch verändertes Knochengewebe feststellen. Es ist eine Kompakta vorhanden mit teilweise engen Markräumen, die Fettmark enthalten. Teils ist das Mark etwas faserig und der Knochen in diesem Gebiet ganz leicht abgebaut. Es sind manchmal etwas verbreiterte osteoide Säume vorhanden, doch kann man keine Reaktionen feststellen, die auf eine Rachitis hinweisen würden. *Diagnose:* Knochenkompakta eines Röhrenknochens mit leicht verbreiterten osteoiden Säumen.

Am 16. 1. 1945 dritter Vitaminstoß von 2 ccm ViDé-Konz. per os und einige Tage später Beginn mit Calciumglycerophosphat 4× 1 g täglich per os.

Nach dem dritten Vitaminstoß betragen die Serumwerte P. 3,72 mg%, Ca. 11,0 mg%.

Abb. 18. Zustand der Knieregion nach 1jähriger Behandlung.

Auch röntgenologisch ist die Rachitis in voller Heilung begriffen: Radius- und Ulna- sowie distale Femurepiphyse zeigen eine schärfere Begrenzung, Ausfüllung der Becherform und einen deutlichen, schmalen Kalksaum (Abb. 15 und 16).

Das Kind wird für einen Monat nach Hause entlassen, wo es täglich 1 g Glycerophosphat nimmt.

Wiedereintritt 5. 3. 1945: Die Röntgenkontrolle des Handskeletts zeigt keine Veränderung, hingegen sind die P- und Ca-Zahlen wieder abgefallen: P. 3,05 mg%, Ca. 10,44 mg%.

Nun wird wöchentlich ein ViDé-Stoß verabfolgt; zuerst drei einfache Stöße von je 1 ccm, darauf, da das Phosphat weiter auf 2,93 mg% abgefallen ist, zwei fünffache Stöße von je 5 ccm ViDé-Konzentrat per os. Dazu erhält das Kind täglich 3 g Calciumglycerophosphat.

Ergebnis: Leichter Calciumanstieg auf 11,02 mg%; der Phosphatspiegel bleibt aber niedrig, 2,94 mg%.

Röntgenologisch: Status idem (vgl. Abb. 17 und 18).

Am 12. 4. 1945 wird eine *Behandlung mit A.T. 10* begonnen. Der Knabe erhält innert eines Monats 12 ccm A.T. 10 (3× 1 ccm, 2× 2ccm, 1× 5 ccm) und weiterhin Calciumglycerophosphat in der gleichen Dosierung.

Es ist keinerlei Erfolg zu verzeichnen. Nach einem vorübergehenden Anstieg auf 3,17 mg% sinkt das a. Phosphat wieder bis 2,75 mg%. Calciumspiegel annähernd unverändert.

Nach einem zweimonatigen Aufenthalt zu Hause kommt der Knabe am 11. 6. 1945 wieder zur Behandlung. Er mißt jetzt 93 cm (statt 104 cm) und hat ein Gewicht von 14,5 kg (altersgemäß 14,0 kg). Es ist also in 6 Monaten ein Längenwachstum von 3 cm erfolgt. Uebriger Status unverändert. Das Phosphat im Serum ist noch weiter abgesunken auf 2,12 mg%, Ca 11,6 mg%.

Es wird deshalb mit einer *hochdosierten Vitamindauerbehandlung* begonnen nach dem Beispiel von *Albright*. Der Knabe erhält während 11 Tagen 1½ ccm ViDé-Konzentrat täglich, was zu einem *Anstieg des Phosphats* auf 3,25 mg%, dann auf 3,88 mg% führt. Die Calciumwerte betragen 11,84 mg%, später 11,32 mg%.

Eine Röntgenaufnahme am dritten Behandlungstag zeigt eine wieder etwas schärfere Begrenzung der distalen Femurepiphyse. Hinter dem schmalen Kalksaum sieht man eine deutliche Aufhellungszone im subepiphysären Raum.

Am 12. 6. 1945 wurde eine Sternalpunktion ausgeführt um das Verhalten der Osteoklasten zu beurteilen. Im Gegensatz zum Fall Nr. 1 wurden bei F.Z. im Sternalpunktat nur ganz vereinzelte Osteoklasten gefunden.

Zusammenstellung der angewendeten Therapie.

Datum	Therapie		
20. 12. 1944	2 ccm ViDé-Konzentrat	= 1,2 Mill. I. E.	+ 4 g Calciumglycerophosphat täglich vom 19. 1.—26. 1.
6. 1. 1945	5 ccm ViDé-Konzentrat	= 3 Mill. I. E.	
16. 1.	2 ccm ViDé-Konzentrat	= 1,2 Mill. I. E.	
11. 3.	1 ccm ViDé-Konzentrat	= 0,6 Mill. I. E.	
17. 3.	1 ccm ViDé-Konzentrat	= 0,6 Mill. I. E.	+ 3 × 1 g Calciumglycerophosphat täglich
24. 3.	1 ccm ViDé-Konzentrat	= 0,6 Mill. I. E.	
31. 3.	5 ccm ViDé-Konzentrat	= 3 Mill. I. E.	
7. 4.	5 ccm ViDé-Konzentrat	= 2 Mill. I. E	
		13,2 Mill. I. E.	
12. 4.	1 ccm A. T. 10		+ 3 × 1 g Calciumglycerophosphat täglich.
14. 4.	1 ccm A. T. 10		
16. 4.	1 ccm A. T. 10		
20. 4.	2 ccm A. T. 10		
28. 4.	2 ccm A. T. 10		
12. 5.	5 ccm A. T. 10		
	12 ccm A. T. 10		

12. 6. — 22. 6. An 11 Tagen 1,5 ccm ViDé-Konzentrat täglich = 900 000 I.E. zusammen 9,9 Mill. I.E.

Ferner wurden zwischen 23. 7. und 1. 8. 1945 weitere 8,1 Millionen, zwischen dem 10. 9. und 19. 9. im ganzen 9,6 Millionen, zwischen 15. und 24. 10. wieder 8,1 Millionen und zwischen 15. 11.

und 23. 11. nochmals 8,1 Millionen sowie vom 18. bis 22. 12. 7,2 Millionen Einheiten D_2 gegeben. *In einem Jahre also 64,2 Millionen Einheiten.*

Serum-Analysen.

Datum	a. P mg%	Ca mg%	Ca × P	Cl mg%	Rest. N	Cholesterin mg%	Gesambase Millimol.	Alkali-Reserve Vol %
12. 12. 44.	2,38	10,10	24,0	414,8	20,2	164	151	59,7
5. 1. 45.	3,12	10,33	32,2	402,8				
12. 1.	3,93	11,38	44,7	414,0				
23. 1.	3,72	11,00	40,9				143	57,7
6. 3.	3,05	10,44	31,8	401,0			155	52,9
27. 3.	2,93	10,64	31,2					
28. 4.	2,85	10,71	30,5	357				
14. 5.	2,75	10,40	28,6					
11. 6.	2,13	11,60	24,6	410				
19. 6.	3,25	11,84	38,5	393				
23. 6.	3,88	11,32	44,0					
23. 7.	2,85	10,00	28,5	409				
31. 7.	4,46	10,10	45,0					
11. 9.	3,23	11,52	37,2					
16. 10.	2,77	11,60	32,1					
24. 10.	4,14	13,44	55,6					
16. 11.	2,87	10,80	31,0	360				
24. 11.	4,14	11,36	47,0	355				
18. 12.	2.70	11.20	30.2					
22. 12.	4.01	13.74	55.0					

Als Ergebnis dieser Untersuchungen kann wenigstens zu Beginn der Beobachtungen ein erhöhter Chlorgehalt bei normaler Alkalireserve und gesenktem Phosphatspiegel konstatiert werden. Später ist der Cl-Gehalt normal. Das Produkt Ca · P erreicht nur 7mal einen Wert über 40, zuerst nach dem ersten fünffachen Vitaminstoß und dann während der wiederholten Vitaminbehandlung. Es ist jedesmal so, daß diese Erhöhung unter der intensiven Vitaminzufuhr erfolgt, und daß sie nach einigen Wochen verschwunden ist. Die Erhöhung betrifft vor allem den P, einige Male aber auch in gewissem Grade (11,4—13,7 mg%) das Calcium. Hierbei ist es auffällig, daß die Erhöhung des P niemals bis zu Normalwerten führt, während die Kalkzahlen mehrfach 11 mg% überschreiten, also hyperkalzaemisch genannt werden müssen. *Die beobachtete Störung betrifft also im wesentlichen die Regulation des anorganischen Serumphosphors,* nicht das Calcium. Die Phosphatase haben wir 2mal gemessen und fanden sie wie *Albright* und Mitarbeiter nur mäßig erhöht.

Säure-Basen-Stoffwechselversuch.

Dieser wurde folgendermaßen ausgeführt: Der Knabe erhielt für die Dauer des Versuchs eine konstante Diät:

Morgens:	250 g	Milch	892 Cal. = 59,5 Cal/kg
	20 g	Grieß	
	10 g	Butter	
	20 g	Zucker	
Mittags:	200 g	pürierte Karotten	
	10 g	Butter	
	1 g	NaCl	
	200 g	Aepfel	
	250 g	Zitronenwasser aus frischen Früchten	
Abends:	wie am Morgen		

Drei Tage nach Beginn dieser Kost wurde der Urin an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen gesammelt und folgende Bestimmungen gemacht: pH, titrierbare Azidität, Phosphor, fixe Basen, NH_3, Kreatin, organische Säuren, Quotient $\frac{100 \times \text{O. S.}}{\text{A} + \text{NH}_3 + \text{fixe Base}}$ Die Gesamtbasen wurden mittels Elektrodialyse bestimmt. Die übrigen Methoden sind die von *Freudenberg-Goetz* in dieser Zeitschrift, Bd. 53 (1933) beschriebenen außer der Bestimmung der organischen Säuren. Diese erfolgte so, daß die Total-Kapazität der Harnpufferung von pH 2 bis pH 8 gemessen wurde. Von diesem in ccm $\frac{n}{10}$ ausgedrücktem Wert erfolgten die entsprechenden Abzüge: für das Bicarbonat, für den anorganischen Phosphor, für Kreatin und Kreatinin. Die abzuziehenden Werte wurden aus selbst angefertigten Eichkurven entnommen, was schneller geht als Rechnen.

Ergebnis des Stoffwechselversuchs.

Wir finden einen deutlichen Anstieg des *Harnphosphats* nach dem ersten Vitaminstoß, was der Ueberwindung der Hypophosphaturie des Rachitikers entspricht. Nach der Behandlungspause sinken die Harnwerte aber wieder stark ab.

Die *fixen Basen* zeigen kein eindeutiges Verhalten. Sie nehmen nach dem Vitaminstoß und noch mehr in der behandlungsfreien Zeit zu, um sich unter A. T. 10 zu vermindern. Merkwürdig ist das Verhalten des NH_3 und der *organischen Säuren*. Beide erfahren nach dem Vitaminstoß eine Vermehrung und nehmen in der Behandlungspause ab. Entsprechend wird auch der Quo-

Vor dem ersten Vitamin-Stoß (15.—20. XII. 44.)

	P im Harn pro Tag mg	fixe Basen pro Tag ccm n/10	NH_3 pro Tag mg	Kreatin pro Tag mg	O. S. pro Tag ccm n/10	Quotient $\frac{100 \times O.S.}{A + NH_3 + \text{fixe Base}}$	pH	Azidität
1.	198,2	265,7	191,1	27,2	223,5	45,4	5,5	114
2.	367,9	590,6	121,1	72,5	382,4	41,8	6,4	142
3.	390,1	897,6	135,5	178,6	257,3	22,8	6,7	149
4.	211,4	462,3	58,4	60,1	248,3	40,1	6,8	72,8
Mittel	269,4	554,1	126,5	84,6	277,9	37,4		119,5

Nach dem ersten Vitamin-Stoß 10.—13. I. 45. (4,2 Mill. E)

1.	499,9	639,6	223,0	165,6	464,1	51,4	5,4	131
2.	561,7	876,9	150,1	128,8	393,4	37,1	7,0	95
3.	639,8	482,8	173,6	63,7	215,4	31,1	6.8	98
Mittel	567,1	666,4	182,2	119,7	357,6	39,8		108

Nach vierwöchiger Behandlungspause (Zwischenbehandlung tägl. 1 g Ca-glycero-Phosphat).

1.	268,3	724,6	187,0	24,0	165,1	20,4	7,6	52,8
2.	198,1	661,6	161,1	26,4	161,1	21,2	7,6	33,0
3.	266,0	725,2	123,9	77,0	166,3	20,4	7,0	38,5
Mittel	244,1	703,8	157,3	42,5	164,2	20,7		41,4

Gesamtverbrauch 13,2 Millionen I. E. Vitamin D.
Nach 3 × 1 ccm A. T. 10. 15.—17. IV. 45. Tägl. 3 g Ca-glycero-Phosphat.

1.	293,9	445,9	134,7	26,8	293,9	20,0	5,8	126,4
2.	373,8	482,5	294,7	16,9	289,0	33,2	5,5	214,4
3.	281,9	704,9	173,1	28.1	242.0	28,1	5.8	155,4
Mittel	316,9	544,4	200,8	23,9	275,0	27,1		165,4

tient $\frac{100 \times O.S.}{A + NH_3 + \text{fixe Base}}$ nach dem Vitaminstoß höher und sinkt nachher wieder ab. Das widerspricht durchaus den früheren Stoffwechseluntersuchungen (*Freudenberg-Goetz,* 13), bei denen sich eine prompte Beeinflussung des Quotienten der organischen Säuren durch den Vitaminstoß gezeigt hatte.

Das *Kreatin,* das in früheren Untersuchungen kein konstantes Verhalten gezeigt hatte, schwankt auch in dieser Versuchsreihe unregelmäßig.

Der pH liegt vor und nach dem Vitaminstoß in leicht saurem bis neutralem Gebiet. Während der Behandlungspause finden wir einen leicht alkalischen Urin; unter A. T. 10 wird er deutlich sauer. Entsprechend verhält sich auch die Azidität. Es bleibt aber fraglich, ob dies nicht eine Wirkung der Zulage von glycerophosphorsaurem Kalk und seiner Ausscheidung als tertiäres Phosphat des Calciums ist, wobei ein azidotischer Effekt sich geltend macht.

Kommentar.

Nach den klinischen, röntgenologischen und blutchemischen Befunden liegt bei F. Z. zweifellos eine echte, perennierende Rachitis vor, obwohl das exzidierte Knochenstückchen nur angedeutete rachitische Veränderungen aufweist. Der Pathologe erklärt dies mit unzweckmäßiger Wahl des Entnahmeortes (Corticalis der Tibia).

Auffallend im klinischen Bild ist die hochgradige Dolichocephalie. Eine solche wird auch von *Albright* und Mitarbeitern bei ihrem Fall beschrieben. Sie kommt beim älteren Kinde, das gehen kann, durch die Nachgiebigkeit der Schädelknochen gegenüber dem Hirnwachstum zustande, während beim Säugling und beim Kleinkind, das nicht gehen lernt, durch das Liegen der Hinterkopf abgeflacht wird.

Die Rachitis hat sich in diesem Falle als äußerst schwierig beeinflußbar erwiesen. Zuerst ist zwar auf die hohe Stoßdosis von 3 Millionen I. E. ein deutlicher Umschwung zur Besserung eingetreten, der sich sowohl röntgenologisch wie in geringem Maße auch blutchemisch äußerte. Diese Besserung wurde jedoch nicht festgehalten, insofern als ein Rückgang der P-Werte im Serum wieder eintrat, als ein Monat verstrichen war. Nur bei monatlicher Wiederholung der Behandlung mit massiven Stoßdosen konnte der absinkende P immer wieder gehoben werden, wie dies aus der Tabelle S. 45 sehr deutlich hervorgeht. Hierbei wurden dann auch die röntgenologisch am Skelett nachgewiesenen Fortschritte festgehalten und konsolidiert. Der Gang besserte sich, und der Knabe ermüdete weniger beim Gehen, so daß von einem zwar sehr langsamen, aber doch stetigen Fortschritt gesprochen werden darf, der nun fast ein Jahr lang beobachtet wird. Das Längenwachstum betrug während dieses Jahres 4 cm. Mit 94 cm ist der Knabe mit $4^{9}/_{12}$ Jahren um etwa 10,5 cm im Rückstand. Auffällig ist weiterhin ein Zurückbleiben in der Entwicklung des Handskeletts, indem die Handwurzelkerne stark verspätet auftreten. Dies hängt nicht mit der Rachitis zusammen und wird durch die Vitamin-D-Stöße nicht geändert.

Die Behandlung mit A. T. 10 hat vollkommen versagt; es ist sogar dabei zu einem weiteren Absinken des a. Phosphats im Serum gekommen. Erst die tägliche Verabreichung von hohen Vitamindosen (900 000 I. E.) über längere Zeit hat das Krankheitsbild günstig zu beeinflussen vermocht. Es konnten keinerlei Schädigungen im Sinne einer Hypervitaminose festgestellt werden.

Der Calciumspiegel im Serum und die Ausscheidung von Ca im Urin blieben an der oberen Grenze der Norm. Subjektiv fühlte sich der Knabe wohl. Die Therapie kann indessen noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden. Es ist vorgesehen, daß das Kind bis zur vollständigen Heilung jeden Monat eine 8- bis 10-tägige Behandlungsperiode mit ViDé in der obigen Dosierung durchmachen soll. Für die Ursache der relativen Therapieresistenz gegen übliche Dosen besitzen wir in diesem Falle keinerlei Anhaltspunkte. Exogene Momente wie Lichtmangel, Unterernährung, Resorptionsstörungen liegen nicht vor, auch erscheint der Knabe sonst vollständig gesund. Die Störung in der Entwicklung des Handskeletts weist auf einen endogenen Faktor hin. Bedeutungsvoll ist das Versagen von A. T. 10, das auch in dem Fall von *Beumer* auffällig war. Die Angabe von *Bessau* über eine Heilwirkung von A. T. 10 bei dieser Form von Rachitis kann also nicht bestätigt werden. Dies ist um so bemerkenswerter, als *Albright* und Mitarbeiter zu der diametral entgegengesetzten Auffassung gelangen, daß bei diesen Formen von Rachitis sogar ein Hyperfunktionszustand der Nebenschilddrüsen vorliegen soll. Bestünde dies zu Recht, so muß natürlich Behandlung mit Nebenschilddrüsenhormon und dem diesem gleichwertigen A. T. 10 versagen. Unsere Beobachtungen sprechen mehr im Sinne von *Albright* als in dem von *Bessau*.

Epikrise.

Es wird ein Fall von Rachitis bei einem 4jährigen Knaben beschrieben, die erst am Ende des dritten Lebensjahres schwerere Erscheinungen gezeitigt hatte, und der die typischen röntgenologischen und serochemischen Symptome aufweist.

Mit hochdosierten Vitaminstößen läßt sich eine deutliche Besserung erreichen. Ein Versuch mit A. T. hat keinen weiteren Erfolg. Erst eine protrahierte Vitamin-D-Behandlung mit 900 000 I. E. täglich leitet die Heilung ein. Bei den Stoffwechseluntersuchungen fällt ein anfänglich erhöhter Chlorspiegel im Serum auf, ferner ein atypisches Verhalten der NH_3-Werte und der organischen Säuren im Urin, die nach dem Vitaminstoß zunächst ansteigen, während sonst ihr Absinken charakteristisch für die Heilung der Rachitis ist.

Der Umstand, daß in den Therapiepausen der P-Spiegel immer wieder absinkt und daß er auch nie völlig normalisiert werden kann, zeigt, daß im P-Stoffwechsel die eigentliche Störung vorliegt.

Zusammenfassung.

Es kommen zwei Fälle von vitaminresistenter Rachitis zur Sprache, die beide nicht den üblichen Typen (renale, hepatische, enterale Form usw.) angehören, sondern auffällige Eigentümlichkeiten darbieten.

Der erste Fall beruht auf einer polyglandulären endokrinen Störung mit Zwergwuchs. Die Diagnose wurde bei der Obduktion bestätigt. Hier versagten sehr hohe Stoßdosen in therapeutischer Hinsicht vollkommen. Histologisch trat ein starker Knochenabbau neben der üblichen Hemmung der enchondralen und periostalen Ossifikation hervor. Im Knochenmark fanden sich viele Osteoklasten.

Der zweite Fall betrifft ein Kind mit nur relativ vitaminresistenter Rachitis, dessen klinisches Bild weitgehend dem von *Albright* und Mitarbeitern beschriebenen gleicht. Hier konnte durch ganz massive Stoßdosen (täglich 900 000 I. E.) eine auffällige Besserung erzielt werden. A. T. 10 hatte ebenso versagt wie D-Vitamin in immerhin gegen das Uebliche stark erhöhten Dosen. Die Auffassung des Vorliegens einer Insuffizienz der Parathyreoideae erscheint demnach unhaltbar für solche Fälle. Eine ausgesprochene Verzögerung im Längenwachstum und im Auftreten der Handwurzelkerne wies auf einen endogenen Faktor hin. Diese Verzögerung wurde durch die großen und wiederholten Dosen von Vitamin D_2 in keiner Weise beeinflußt. Diese wirken nur symptomatisch, aber nicht dauernd heilend auf die vorliegende Form von Rachitis. Beim Aussetzen der Therapie sinkt der a. P. immer wieder tief ab. Serochemisch waren auch anfangs erhöhte Cl-Werte bemerkenswert.

Summary.

Two cases of vitamin-D resistant rickets are discussed both of which do not seem to belong to the usual types (renal, hepatic, enteral form), but which present remarkable peculiarities.

The first case is due to a pluriglandular endocrine disturbance with dwarfism. Diagnosis was confirmed by p. m. examination. Very high vitamin Stoss doses resulted in therapeutic failure. Histologically the prevalent feature was marked osteoporosis in addition to the usual arrest of enchondral and periosteal ossification. In the bone marrow many osteoclasts were found.

In the second case the rickets was only relatively vitamin resistant. The clinical picture was exactly like it was described

by *Albright* and co-workers. Considerable improvement was achieved with very massive dosage (900,000 i. u. daily). A. T. 10 as well as vitamin D in much increased dosage had been unsuccessful. The conception that an insufficiency of the parathyroids is responsible seems to be untenable for such cases. The marked delay in the appearance of the ossification centres in the carpus points to an endogenous factor. This delay was in no way influenced by the large and repeated doses of vitamin D_2. They have only a symptomatical effect, but do not promote a permanent cure of this particular type of rickets. The moment the treatment is stopped the a. P. is falling to low values. Remarkable was the initial increase of the serum chlorides and the arrest of growth.

Résumé.

Description de deux cas de rachitisme vitamino-résistant qui n'appartiennent ni l'un ni l'autre aux types habituels (forme rénale, hépatique ou digestive, etc.), mais présentent des particularités frappantes.

Le premier cas est caractérisé par un trouble endocrinien polyglandulaire avec nanisme. Le diagnostic fut confirmé à l'autopsie. Des doses très fortes de choc vitaminé utilisées dans un but thérapeutique échouèrent complètement. Histologiquement, on put mettre en évidence une forte destruction osseuse à côté de l'inhibition habituelle de l'ossification enchondrale et périostale. Dans la moelle osseuse se trouvaient de nombreux ostéoclastes.

Le deuxième cas concerne un enfant présentant un rachitisme partiellement résistant au traitement vitaminé ; son image clinique se rapproche de celle décrite par *Albright* et ses collaborateurs. On put obtenir une amélioration frappante dans ce cas par l'utilisation de doses de choc particulièrement massives (900 000 U. I. par jour). L'utilisation de vitamine D, même en fortes doses, ainsi que celle de l'A. T. 10 avait échoué. De ce fait, la conception de la présence d'une insuffisance de la parathyroïde ne paraît pas admissible pour de tels cas. Etant donné qu'on nota un retard marqué de l'apparition des noyaux d'ossification du carpe, il faut penser à un facteur endogène. Ce retard ne fut nullement influencé par des doses fortes et répétées de vitamine D^2. Cette dernière n'eut sur cette forme de rachitisme qu'une action symptomatique mais ne produisit pas une guérison durable. Dès la cessation du traitement, le phosphate anorganique s'a-

baisse considérablement. Au point de vue sérochimique, on nota dès le début des taux élevés du chlore, constituant ; cliniquement, l'inhibition de la croissance était frappante.

Literatur.

1. *Bornscheuer,* Zschr. Kinderheilk. Bd. 51, 56, 1931. — 2. *Linder* und *Vadas,* Lancet 1931, Bd. 2, 1124. — 3. *Küster,* Diss. Königsberg/Pr. 1939. — 4. *Liebe,* Mschr. Kinderheilk. Bd. 78, 221, 1939. — 5. *Halbertsma,* Mschr. Kindergenesk Bd. 4, 267, 1935. — 6. *Highman* und *Hamilton,* J. Pediatrics Bd. 9, 56, 1936. — 7. *Albright, Butler* und *Bloomberg,* Am. J. Dis. Child. Bd. 54, 529, 1937. — 8. *Bakwin, Bodansky* und *Schorr,* Am. J. Dis. Child. Bd. 59, 560, 1940. — 9. *Gill,* Arch. Dis. Child. Bd. 14, 50, 1939. — 10. *Nadrai,* Zschr. Kinderheilk. Bd. 60, 590, 1939. — 11. *Bessau* und *Löhr,* Mschr. Kinderheilk. Bd. 90, I, 1942. — 12. *Beumer,* Zschr. Kinderheilk. Bd. 63, 744, 1943. — 13. *Freudenberg,* Annales Paediatrici Bd. 153, Nr. 5, 233, 1939.